Lane Medical Library

Aus dem Strahleninstitut (Professor Dr. Voltz) der Univ.-Frauenklinik in München. Vorstand: Professor Dr. Heinrich Eymer.

Das Phänomen der Latenz bei kurzwelligen Strahlen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Georg Leis

aus München

1936

Karl Mayer, Buchdruckerei, Günzburg / Donau

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München.

Referent: Herr Professor Dr. Heinrich Eymer.

Einteilung der Arbeit.

I. Die ultravioletten Strahlen:

1.) Rein experimentelle Versuche: Lichthaemolyse, Pseudoglobinlösung.

2.) Versuche und Untersuchungen an der menschlichen Haut.

3.) „ „ Beobachtungen am Auge.

4.) Aetiologische Untersuchungen.

II. Die Röntgenstrahlen:

1.) Rein experimentelle Versuche: niedere Pflanzen und Lebewesen. Erbsenkeimlinge, Froschmuskelzelle, Froscheier, Eiweisslösungen, Cholesterinlösungen, Explantate.

2.) Hautbestrahlungen

3.) Sensibilisierung

4.) Tumorbestrahlung, Bestrahlung d. gravid. Uterus u. d. Auges

5.) Aetiologische Untersuchungen.

III. Die Radiumstrahlen:

1.) Rein experimentelle Versuche: Kaulquappen, Warmblütlergewebezellen, rote Blutkörperchen.

2.) Beobachtungen bei Bestrahlung der Haut.

IV. Zusammenfassung:

V. Aetiologische Betrachtungen: (Wirkungsmechanismus).

Literatur:

Als Unterlagen dienten:

A.) Das Lehrbuch der Strahlentherapie von Dr. Hans Meyer Band I–IV.

B.) Die Zeitschrift: „Strahlentherapie“ Band I–L, wobei alle einschlägigen Artikel verwendet wurden.

Die Bedeutung, die die Strahlen heute für die Therapie einnehmen, ist gekennzeichnet durch die dauernde Erweiterung der Indikationsstellung und somit durch die vielseitige Anwendung der jeweiligen Strahlenart. Der Wirkungsmechanismus der Strahlen ist aber noch etwas, das geklärt werden muß. Während die physikalischen und chemischen Wirkungen der Strahlen zum größten Teil beschrieben worden sind, ist über die biologische Wirkung der Strahlen nichts Bestimmtes bekannt, sicher wirken sie nicht direkt, sondern durch Um- und Abbau von Substanzen und eines der dabei auftretenden interessantesten Probleme ist das Problem der Latenz der kurzwelligen Strahlen.

I. Ultraviolette Strahlen.

1.) Rein experimentielle Versuche.

Bei dem Vorgang der Lichthaemolyse wurde von Hausmann die Latenzzeit in ihrer Abhängigkeit von der Dosis, der Stärke und Dauer der Einwirkung von Kohlenbogen-Quecksilberdampf- und Halbwattlampen untersucht. Hausmann stellte in Uebereinstimmung mit Dreyer und Hanssen fest, daß die Latenzzeit umso kürzer ist, je intensiver die Beleuchtung ausgeführt wurde. Die Abhängigkeit von der Wellenlänge prüfte er, indem die Strahlen durch Rubin- und Euphosglas, dann durch gewöhnliches Glas und zuletzt durch Bergkristall geleitet wurden. Die Latenzzeit, d. h. das Auftreten der Haemolyse der bestrahlten Erythrozyten war bei den roten Strahlen sehr lang, bei einer Beleuchtung von fünf Minuten betrug sie 48 Stunden. Der Unterschied in der Bestrahlung einmal durch Glas und einmal durch Bergkristall ist groß. Bei Glas ist die Latenzzeit durchschnittlich 10—20 mal länger als bei Bergkristall.

Weiter untersuchte Hausmann die Einwirkung sensibilisierender Stoffe (Chlorophyll) auf Erythrozyten und stellte fest, daß sich die photodynamische Wirkung des Chlorophylls in einer sehr starken Verkürzung der Latenzzeit auswirkte.

Eine teilweise Uebereinstimmung mit obigem zeigen die Versuche, die von Du Mesnil de Rochemont und Kirchhoff ausgeführt wurden. Sie stellen fest, daß die Latenzzeit erst bei den Dosen von 2 bis etwa 8 Höhensonneneinheiten auftrat. Bei größeren Dosen trat sofort Haemolyse ein. Diese Latenzzeit ließ sich bei gewissenhafter Konstanterhaltung aller Versuchsbedingungen auch hier als Vergleichsmaß benützen. Die Beispiele zeigten, daß die Latenzzeiten oft recht lange

waren und eine mehrere Tage fortgesetzte Kontrolle jeder Platte nötig machte. Es wurden nach 168 Stunden noch Andeutungen haemolytischer Veränderungen gefunden. Eine eindeutige Beziehung aber der Strahlendosis zur Länge der Latenzzeit ließ sich aus den Versuchen nicht ermitteln. Man sah nur, daß die Latenzzeit bei kleinen Dosen länger als bei großen war. Zwischen den einzelnen Dosenstufen fanden sich dagegen fast immer deutliche Unterschiede in den jeweils vorhandenen Graden der Schädigung und der Latenzzeiten, auch da, wo die Dosen nur um 50 bezw. 33 % der vorhandenen gesteigert wurden.

Um die Latenzzeit bei der Erythmenbildung besser beobachten zu können, bestrahlte Rajewsky eine Pseudoglobinlösung. Als Latenzzeit ist die Zeit bis zum Auftreten der koagulierten Teilchen im Ultramikroskop zu betrachten. Es findet sich auch hier bei Größerwerden der Wellenlänge ein späteres Auftreten der koagulierten Teilchen und ein Steiler- und Größerwerden der Maxima. Es ist also eine auffallende Parallelität mit dem Erythem vorhanden, wie auch Hausser und Vahle entgegen Sonnes bewiesen haben. Weiter wurde der Einfluß einzelner Wellenlängen des Spektrums einer Quecksilberlampe, welche mittels eines Spektrographen ausgesondert wurden, bei konstanter Temperatur und Strahlenintensität in Abhängigkeit der verschiedenen Bestrahlungszeiten geprüft. In Kurvenform die Ergebnisse aufgetragen, erhält man eine typische Sättigungskurve, die jeder biologischen Strahlenwirkung zugrundeliegen muß. Die Latenzzeiten stehen danach in unmittelbarer Beziehung zu der Länge der einwirkenden Strahlenenergie. Rechnet man jedoch die Latenzzeiten bei den einzelnen Wellenlängen auf die gleiche wirksame (absorbierte) Energie um, so ergibt sich die zunächst überraschende Tatsache, daß die Latenzzeiten bei der gleichen absorbierten Energie für verschiedene Wellenlängen nicht gleich sind. Sie bleiben für jede Wellenlänge spezifisch. Im Gebiete des ultravioletten Lichtes bringt die Erhöhung der Temperatur bei der Bestrahlung eine Verkürzung der Latenzzeit, nicht dagegen eine Amplitudensteigerung mit sich. Sie beeinflußt lediglich den zweiten Vorgang in der untersuchten Reaktion der Eiweißlösung auf die Strahlung, die Eiweißkoagulation. Dies läßt sich als eine Folge der durch die Temperaturerhöhung gesteigerten Molekularbewegung in der Lösung deuten. In dem untersuchten Wellenbereich (in der Gegend etwa 303 mμ) werden die Eiweißmoleküle endgültig in den koagulationsfähigen Zustand übergeführt. Der Umstand, daß bei dieser Strahlenart kein Unterschied zwischen der Bestrahlung einer erwärmten Lösung erkennen läßt, spricht dafür, daß hier

Prädissoziationszustände der Moleküle nicht auftreten. Es liegt daher nahe anzunehmen, daß für die Denaturierung des Eiweißes in diesem Wellenlängengebiet eine bestimmte Gruppe im Eiweißmolekül verantwortlich ist, zweitens daß die Steigerung der inneren Energie des Moleküls durch die Erhöhung der Temperatur von 20 auf 60° die Absorptionsverhältnisse in dieser Gruppe nicht wesentlich beeinflußt. Die Herausschälung des Unterschiedes gegenüber den Röntgenstrahlen wird im Abschnitt „Röntgenstrahlen" gemacht. Zu bemerken ist jedoch, daß nach Hoeß die Ultraviolettbestrahlung bei der üblichen therapeutischen Dosierung keine konstante, anhaltende Strukturveränderung der Plasmakolloide am Gesunden in der Regel hinterläßt.

Zurückgreifend auf die Lichtsensibilisation im Ultraviolett, die bereits bei der Bestrahlung der Erythrozyten festgestellt worden ist, ist noch eine Untersuchung mit Paramäcien nachzutragen.

Haematoporphyrinlösung 1/10000 kann Paramäcien den innersten und äußersten ultravioletten Strahlengebieten gegenüber sensibilisieren — nämlich den Gebieten: 366 — 313 μμ, und 253—240—227—220 μμ. — Im ultravioletten Spektrum der Quecksilberquarzlampe finden sich zwei relative biologische Wirkungsmaxima gegenüber Paramäcien — eines (nachgewiesen von C. Sonne) bei 280 μμ und eines im äußersten Teil des ultravioletten Spektrums bei 227—220 μμ. Die bei diesen Versuchen gefundenen Gebiete, wo das Hämatoporphyrin sensibilisierende Wirkung erweist, entsprechen den Gebieten, wo das Haematoporphyrin seine wesentlichste ultraviolette Absorption hat.

Einen Zusammenhang von Stoffwechselvorgängen und Sensibilisatoren hat Pincussen festgestellt. Er sagt, daß sich über die primäre Lichtwirkung bisher so gut wie gar nichts aussagen läßt. Daß Verschiebung im kolloidchemischen Gebiete auftreten, ist sicherlich auch erst ein sekundärer Prozeß, dem ein primärer, wahrscheinlich ein nicht elektrisches Phänomen oder ähnliches vorausgehen muß. Das Gleiche gilt naturgemäß für die neuerdings beobachteten Verschiebungen der Kationen. Sicher ist, daß durch Sensibilisatoren, speziell fluoreszierende Farbstoffe, zum Teil weitgehende, sehr charakteristische Aenderungen in dem schließlich beobachteten Geschehen im tierischen Körper erzeugt werden können. Besonders wichtig erscheinen die Erfahrungen über den Einfluß der Belichtung nach Vorbehandlung mit Jodkali zu sein und liegen hier bei Verwendung von Substanzen mit ähnlichem Effekt noch große Möglichkeiten. Für die Einwirkung des Lichtes auf den Stoffwechsel der Purine, der Kohlehydrate und des Eiweißes ist diese Erkenntnis der Anfang.

2.) Versuche und Untersuchungen an der menschlichen Haut:

Ueber die praktisch sehr wichtige Latenzzeit beim Lichterythem sind sehr interessante Untersuchungen veröffentlicht worden. So prüften Schall und Alius die Reaktion der menschlichen Haut auf ultraviolette Bestrahlung und fanden allgemein mit Gassul, daß die Latenzzeit am kürzesten bei Basedowkranken, kurz bei Lupus- und Lungenkranken, lang bei Peritonikern war. Bei Kindern fand man in dieser Beziehung keine besondere Ausnahme. Die mittlere Latenzzeit, d. h. die Häufigkeit der einzelnen Latenzzeiten, war eine solche von 1½—2 Stunden; es waren davon im ganzen über 50 % aller Fälle. Die übrigen Fälle verteilen sich auf eine Latenzzeit von 1—7 Stunden. Jüngling fand diesbezüglich bei der Wirkung des Sonnenlichtes und dem Lichte der Quecksilber-Quarzlampen beim Erythem eine Latenzzeit von 3—6 Stunden. Wenn er durch Glas bestrahlte, war keine erythemerregende Eigenschaft mehr nachzuweisen. Die weiteren Beziehungen der Latenzzeit zum Rötungsmaximum, Schwellungswert, Rötungssprung, Hautbeschaffenheit und Alter legten sie in übersichtlichen Tabellen nieder und Lutz Schall machten eine Zusammenfassung obiger Ergebnisse, die besagt, daß die Dauer des Erythems starken individuellen, vom Grade des Erythems und der Pigmentierung abhängenden Schwankungen unterworfen ist. Ganz allgemein gilt, daß dem höheren Rötungsmaximum eine kurze Latenz und längere Dauer entspricht, jedoch sind Ausnahmen von dieser Regel nicht selten. Ein Einfluß des äußeren Habitus war insoferne zu konstatieren, als zwischen Hautbeschaffenheit und Rötungsintensität Beziehungen bestehen und zwar in dem Sinne, daß die weiße, rosige und feuchte Haut i. a. höhere Rötungswerte und kürzere Latenz aufwies als die pigmentierte und trockene Haut. Abhängigkeit von Haar- und Augenfarben zeigte sich insofern, als blond meist mit weißer oder rosiger Haut, brünett mit pigmentierter Haut vergesellschaftet ist. Bei der Altersabhängigkeit fanden sich wohl höhere Werte im früheren Kindesalter und späteren Alter, bedingt durch verschiedene Hautbeschaffenheit. Beim Kinde aber allgemein wurde eine stärkere Reaktion für 100 % der HED nicht festgestellt. Greift man nun eine Tabelle z. B. Latenzzeiten und Rötungsmaxima heraus, so kommt man zu der Ueberzeugung, daß die Höhe des Rötungsmaximums parallel der Kurve der Latenz geht. Der Schwellenwert, welcher durch Bestrahlung mit 10, 20, 30, 50, 75 und 100 % der HED festgestellt wurde, zeigt nun im Zusammenhang mit den Rötungsmaxima wieder, daß mit zunehmender Intensität die niederste Schwelle an Häufigkeit zunimmt.

Zum Lichterythem haben auch noch andere Autoren kurze Berichte ihrer Ergebnisse herausgegeben.

So stellten Adams, Barnes und Forsythe gegenüber Hausser und Vahle fest, daß die von der Strahlung primär hervorgerufenen photochemischen Reaktinen in dem betrachteten Wellenbereich von 3650—2400°AE immer dieselben und daher additiv sind. Der Einfluß auf ungebräunte Haut und individuelle Empflindlichkeit wurde bereits besprochen. In gewisser Uebereinstimmung mit photographischen Arbeiten hat auch bei der Hautrötung durch ultraviolette Strahlen der Erythemgrad eine Abhängigkeit von der Zeit nach der Bestrahlung. Jedoch scheint bei der Haut dieser Effekt im Gegensatz zur photographischen Platte deutlich von der Wellenlänge abzuhängen. Hausser und Vahle geben ihre Werte für einen Zeitabschnitt von 6½ Stunden nach der Bestrahlung an. Dieser Punkt wird auch von den obigen Verfassern als typisch angesehen.

Die Abhängigkeit der Pigmentbildung von der Wellenlänge ist von Uhlmann untersucht worden. Er stellte fest, daß die Wellenlängen, die nach geschilderten Untersuchungen als die stärksten Träger der Pigmenterzeugung anzusehen sind, im Spektrum des Sonnenlichts nicht mehr enthalten sind. Nach Dorno beginnt das Spektrum bereits bei 296 μμ, aber das wirksamste fehlt. Besonders 248 μμ und 254 μμ. Das Pigment, das bei 300 μμ entsteht, klingt nicht so rasch ab wie das hier, sondern ist konstant. — Würde die Annahme von Hausser und Vahle zurecht bestehen und eine absolute Parallelität des Erythems- und Pigmentierungsvorganges vorhanden sein, wäre das isolierte Auftreten von Pigment, das zeitlich ja immer erst nach der Erythembildung auftritt, allerdings unverständlich. Also ist eine besondere Wellenabhängigkeit der Pigmentbildung der Haut vorhanden. (Nach Uhlmann).

Zu diesen Ansichten der Pigmentabhängigkeit sind noch die Ausführungen weiterer Autoren von Wichtigkeit. Für Hausser und Vahle spricht, daß bei den vorgenommenen Versuchen in erster Linie das Augenmerk auf die Erythembildung gerichtet war und die Behauptung, daß damit aber auch im wesentlichen das Entstehen des Pigments charakterisiert ist. Man fand bei der großen Zahl der Versuche nie, daß Erytheme- und Pigmentbildung nicht völlig ineinandergekettet sind. Bei den Versuchen beobachtete man niemals (an irgend einer Spektralstelle z. B.) Pigmentbildung, wenn sich nicht vorher ein Erythem gezeigt hatte und umgekehrt ist kein Lichterythem gesehen worden (wenn es nicht gar zu schwach war), das nicht von einer Pigmentbildung abgelöst worden wäre.

Eine weitere Zerlegung zeigte ,daß bei einem Strahlengemisch das Strahlen kleiner als 312 μμ enthält, sich zumeist ein sehr ausgesprochenes Erythem bildet ,das nach und nach eine mehr braune Verfärbung durch die Pigmentation erhält. Diese Erythemwirkung fehlte bei dem Strahlengemisch, das langwelliger als 312 μμ war, fast ganz. Man fand bei letzterer Bestrahlung eine sofortige Braunfärbung, die, wie Beobachtungen über Monate zeigten, länger anhält, als die Pigmentation mit vorausgegangenem Erythem. Auch Kisch fand, daß durch Wärmestrahlung intensive Pigmentierung der menschlichen Haut hervorgerufen oder zumindest gefördert werden kann. Die Kombination der excessiven Wärmestrahlung, mit der wenn auch nicht so starken ultravioletten Strahlung reicht ohne weiteres nach Kisch hin, um den Befund Dornos mit denen Bernhards und anderer im Hinblick auf Pigmententstehung als vereinbar erscheinen zu lassen. — Unter dem steten Wachsen der Intensität der Sonnenstrahlung und der Ausdehnung des ultravioletten Sonnenspektrums mit der Jahreszeit haben die Haut und der Gesamtorganismus des Menschen gelernt, sich den gegebenen Verhältnissen anzupassen, sich durch Pigmenterzeugung zu schützen; dagegen ist der Körper durch dieses Pigment gegen Wellenlängen ,welche in der Strahlung der Sonne und des Himmels nicht vorkommen, wehrlos.

Die Muttersubstanz des Melanins ist das Tyrosin des Blutes. Bei Verfolgung des Gehaltes des Blutes an Tyrosin ergibt sich ein Absinken desselben zur Zeit der Pigmentation. Die Umwandlung erfolgt durch die sogenannte pyoninrote Substanz; dieses Ferment tritt aus dem Zellkern in das Protoplasma über und oxydiert das Tyrosin. Bei starker Belichtung findet man aber vor dem Absinken des Tyrosins im Blut einen Anstieg, der darauf zurückgeführt wird, daß zunächst aus den basalen Zellen durch lytische Prozesse Tyrosin frei wird, ins Blut abströmt und aus diesem dann wieder zurückwandert und zu Pigment verarbeitet wird. Das auf diese Weise entstandene Pigment zeigt bezüglich seines Bleibens ein verschiedenes Verhalten. Das rein ultraviolett bewirkte Pigment bleibt kürzer bestehen als das Sonnenpigment und man ist gezwungen, diesen Unterschied auf die größere Tiefenwirkung des sichtbaren Lichtes zurückzuführen. Vielleicht spielen aber auch Lymph- und Gefäßsystemveränderungen im Sinne einer Erschwerung des Abtransportes und einer geringeren Rückbildungsmöglichkeit eine Rolle, da sich zeigte, daß das durch Röntgen- und Radium-Strahlen hervorgerufene Pigment noch länger besteht als das Sonnenpigment. Trotz aller aufgewandten Mühe bestehen heute noch verschiedene Meinungen

über den Hauptzweck des Pigments. Das Zusammentreffen von starker Pigmentbildung (durch Bestrahlung) mit guten Heilerfolgen nach Bestrahlungen führt zu der Annahme eines Parallelismus zwischen Heiltendenz und gesteigerter Pigmentbildung. Wenn auch viele Autoren, Axel, Heyn, Jeannert und Messserli auch ohne ausgesprochene Pigmentation Heilerfolge bei Tuberkulösen und Rachitikern sahen, so ist das nicht dagegen auszuwerten, daß gute Pigmentationsfähigkeit, (rasch und tief) gute Heilungsaussichten erwarten läßt. Diese Fälle sprechen nur gegen die Behauptung, daß bei geringer Pigmentationsfähigkeit ein geringer Erfolg durch Bestrahlung zu erwarten ist. Hier ist wieder zu unterscheiden, ob die Unfähigkeit, Pigment zu bilden, einmal begründet ist in der Konstitution, blonde Menschen bilden nur in geringem Maße Pigment, zum andernmal als ein Ausdruck für die Selbstschutzeinrichtung des Körpers aufzufassen ist. In letzterem Falle ist die geringe Fähigkeit, Pigment zu bilden, als Indikator für die therapeutische Wirkung anzusehen und die Heilaussicht als nicht gut zu stellen. In relativer Hinsicht ist dies auch für Blonde anwendbar. — Interessant ist hiezu ein Versuch, der ergab, daß bei Belichtung mit der Gesamtbestrahlung der Quarzlampe von weißer Kaninchenhaut 1.66 x mehr an chemisch-wirksamen Strahlen durchgelassen wird, als von schwarzer Kaninchenhaut. —

Wie die Strahlen wirken, wird von den einzelnen Heliotherapeuthen verschieden erklärt. Rollier sieht im Pigment einen Transformator, welcher die kurzwelligen Strahlen in tiefdringende, langwellige verwandelt und Sensibilisator, Meirowsky hält gleich Christen die entstandenen Sekundärstrahlen als vornehmlich wirksam, nach Bang hat der Prozeß den Zweck, die giftige Dopasubstanz auszufüllen. Nach Jesionek geraten Abbauprodukte des aus Licht und Zellkern in den Basalzellen entstandenen Melanins (aufgelöstes Pigment) in den Säfte- nud Blutkreislauf und lösen einen ungeheuren Reiz auf den ganzen Organismus aus. Einigkeit besteht darin, daß die Pigmentierung ein Schutzmittel gegen zu große Intoxität der Strahlen darstellt. Durch die Schwarzfärbung wird das Absorptionsvermögen für die langwelligen Strahlen vermehrt und so die Wärmeausstrahlung gefördert. Dann ist wichtig hiezu, daß jeder Zellkern am lichtwärts gerichteten Pol von Pigmentkörnchen geschützt ist.

Nach all dem Vorstehenden handelt es sich um eine Umwandlung der Strahlenenergie (durch das Pigment) und ist es naheliegend, daß eine Haut, die nicht imstande ist, Pigmente in genügender Menge zu bilden, auch nicht die der

Sonne und dem Licht innewohnenden Kräfte dem Körper so mitzuteilen vermag, wie es für seine Gesundheit, sein Wohlergehen und bei Krankheiten für seine Gesundung unbedingt notwendig ist.

Hierher gehören noch die Untersuchungen, welche in bezug der Lichtempfindlichkeit der menschlichen Haut unter Berücksichtigung innerer und äußerer Faktoren gemacht wurden. Die Untersuchungen zeigten ebenfalls, daß die Lichtempfindlichkeit eine gewisse Konstante darstellt, die gewisse gesetzmäßige Schwankungen aufweist. Als einer der wichtigsten Faktoren, auf denen diese Gesetzmäßigkeit beruht, ist der Einfluß der Jahreszeiten erkannt worden. Bei den Jahresschwankungen der Lichtempfindlichkeit ist wieder der Gesamtzustand des Menschen zu berücksichtigen. Diesen einzelnen zu analysieren ist noch nicht möglich. Auffallend ist das Minimum der Lichtempfindlichkeit im Februar. Den Anstieg im März-April dürfte man vielleicht in Beziehung zur Funktion der Glandula thyreoidea setzen. Hier ist die deutliche Leistungssteigerung der Schilddrüse, welche vielfach gerade im Frühjahr beobachtet worden ist, von Bedeutung. De Budder stellte in seiner kürzlich erschienenen Monographie einschlägiges Material zusammen. Der Schilddrüse kommt offensichtlich eine die Lichtempfindlichkeit steigernde Wirkung zu. Dafür spricht u. a. die den Strahlentherapeuten bekannte starke Ultraviolettempfindlichkeit bei Hyperthyreodismus.

Der Abstieg der Lichtempfindlichkeitskurve im Mai ist deutlich Ausdruck der Lichtgewöhnung, da in unseren Gegenden im Mai die Freibadesaison zu beginnen pflegt. Ebenso ist wohl die Rückkehr der Kurve zum Ausgangspunkt im Herbst in der Hauptsache mit durch den klimatisch bedingten Wechsel der Lebensweise veranlaßt. Es hat aber den Anschein, als ob auch noch Ausnahmen, die im Organismus begründet sind, hinzukommen, da bei verschiedenen Kurven der Teilgruppen Andeutungen eines weiteren Maximums im Oktober zu erkennen sind.

Wie diese allgemeinen Gesetzmäßigkeiten durch das individuelle Leben abgewandelt werden, konnte an einer ganzen Anzahl Beispielen gesehen werden. (Sommerurlaub, Wintersport). Hierin liegt begründet, daß eine lichtbiologische Diagnostik am Individuum meist versagt. Nur in besonders günstigen Fällen ist es möglich, aus der einmaligen Prüfung der Lichtempfindlichkeit irgendwelche Schlüsse zu ziehen z. B. wenn ein dunkler Erwachsener im Sommer die Höchstzahl von Erythemfeldern aufweist, kann man unbedenklich von einer pathalogisch gesteigerten Lichtempfindlichkeit sprechen. Aber umgekehrt ist es fast unmöglich, eine Herabsetzung der

Lichtempfindlichkeit bei einem blonden Erwachsenen durch einmalige Prüfung als Auswirkung eines Krankheitszustandes anzusehen, selbst wenn im Dezember ein ganz hoher Schwellenwert gefunden wird. Die Möglichkeit, daß die Person noch unter der Nachwirkung klimatischer Einflüsse steht, ist dabei gegeben, und so ohne genaue Kenntnisse der äußeren Lebensbedingungen eine Entscheidung nicht zu treffen.

Die Berücksichtigung dieser inneren und äußeren Einflüsse auf die Lichtempfindlichkeit erschwert ganz ungemein derartige Studien, wie sie über den Einfluß der Menstruation angestellt worden sind. Es ist nach den Ergebnissen anzunehmen, daß die Menstruation für die größere Unstetigkeit der individuellen Kurven am weiblichen Geschlecht verantwortlich gemacht werden muß. Auf Grund der gemachten Erfahrungen kann empfohlen werden, solche und ähnliche Untersuchungen (z. B. über die Einwirkung von Arzneimitteln) am besten in den Monaten November-Januar vorzunehmen. In diesen Monaten herrscht eine relative Konstanz der äußeren und inneren Bedingungen für die Lichtempfindlichkeit.

Aber auch bei der Gruppenforschung können sich die jahreszeitlichen Schwankungen äußerst störend bemerkbar machen. Wenn das Material für eine Gruppe zufällig nur in einem Monat zusammenkommt, kann das Ergebnis dadurch direkt verfälscht werden. Von den Versuchen wurden aus dieser Erkenntnis heraus daher stets Jahresdurchschnittswerte den Betrachtungen zugrunde gelegt und versucht, eine Anhäufung von Material in einem bestimmten Monat zu vermeiden. Wo dies aber nicht durchführbar ist, wie z. B. bei den blonden Gonorrhoikern, mußte es besonders vermerkt werden. Diese Gruppe ist zugleich ein Beispiel einer Fehlerquelle, die zur Verfälschung von Resultaten bei der Gruppenforschung führen kann. Eine andere Ursache, die zu Fehldeutungen der Resultate Veranlassung geben könnte, ist ein allzu ungleiches Verhältnis von Blonden zu Dunklen und umgekehrt. Bei der Darstellung der Ergebnisse ist wiederholt auf diesen Punkt hingewiesen worden. Das Ueberwiegen eines Geschlechts hat sich nicht so störend bemerkbar gemacht, wie das Ueberwiegen einer Haarfarbe. Jedoch empfiehlt es sich, wenn ein sehr krasses Mißverhältnis zwischen zwei gegensätzlichen Teilgruppen innerhalb einer Hauptgruppe besteht, nur die Werte der Majorität zur Berechnung von Mittelwerten zu benützen.

Aus all diesen Ueberlegungen heraus wurde eine Tabelle angefertigt. Mit ihr als Grundlage und unter Berücksichtigung der eben erwähnten Maßnahmen konnten erfolgreiche Studien über die Abweichung der Lichtempfindlichkeit am Kranken betrieben werden. Es wurde so für Lues I, Ekzeme und einige

Lichtkrankheiten der sichere Nachweis einer Lichtempfindlichkeitssteigerung erbracht und für Gonorrhoe und Blutdrucksteigerung dasselbe Verhältnis als wahrscheinlich hingestellt. Umgekehrt wurde bei den Hypotonikern eine herabgesetzte Lichtempfindlichkeit nachgewiesen und ferner gezeigt, daß bei Lues latens eine normale Lichtempfindlichkeit besteht. Die angeführten Beispiele weisen den Weg für weitere Forschung und zeigen, daß es mit Hilfe der Erythemschwellenwertsbestimmung von Krankheitsgruppen möglich ist, lichtbiologische Konstitutionsstudien zu betreiben.

Daß auch gelegentlich die Erforschung am Individuum erfolgreich sein kann, konnte am Beispiel eines Patienten mit Hydroa vacciniformis dargelegt werden. Aber auch hier war Beurteilung nur möglich, gestützt auf ein großes Material Gesunder und unter Berücksichtigung aller der erkannten Faktoren. In diesem Falle vermochte die lichtbiologische Untersuchung sogar eine neue Auffassung von der Bedeutung dieses Krankheitsbildes zu vermitteln.

Gerade die Frage der Beurteilung der Lichtwirkung bei Porphyrinurie hat gezeigt, wie notwendig für die lichtbiologischen Forschungen der Aufbau einer größeren Standardmethode ist.

Beim Bestehen eines solchen, wäre die irrtümliche Auffassung von dem Ausmaße der Lichteinwirkungen, wie sie durch die willkürliche Auswahl von Lichtquellen, Bestrahungsart und Bestrahlungsort, entstanden ist, leicht zu vermeiden gewesen. Bei der akuten großen individuellen Schwankung der Lichtempfindlichkeit ergibt sich als Selbstverständlichkeit, Bestrahlung nicht mehr rein schematisch vorzunehmen, sondern der individuellen Lichtempfindlichkeit anzupassen. Es ist hier vor allem nochmals auf die relative Unempfindlichkeit Jugendlicher hinzuweisen, die oft verkannt und zu Unterdosierung und damit zur Erfolglosigkeit der Behandlung führt. Zum Beispiel: 2 Knaben, Brüder, wurden in gleicher Weise mit Quarzlampe bestrahlt. Bei dem einen hatte die Behandlung den gewünschten Erfolg, während er bei dem Bruder nach anamnestischen Angaben ausgeblieben war. Bei der Untersuchung wies der erfolgreich behandelte Knabe eine relativ hohe, der ohne Erfolg behandelte Knabe eine geringe Lichtempfindlichkeit auf.

Die Feststellung des Schwellenwertes wird aber geradezu zur Pflicht, wenn man bei einer Krankheit, wie bei der Psoriasis vulgaris, 2 Gruppen erkennen kann, von denen eine erheblich lichtunempfindlich und die andere überempfindlich ist.

Die Frage nach der Ursache für eine erhöhte (bezw. herabgesetzte Lichtempfindlichkeit leitet uns zu der anderen Anwendung der strahlenbiologischen Gruppenuntersuchung über. Es wäre sehr verführerisch, dafür z. B. die Zirkulationsverhältnisse in der Haut in Anspruch zu nehmen. Das gegensätzliche Verhältnis der Befunde bei höherem und niedrigerem Blutdruck legt einen solchen Gedanken nahe. Dagegen scheint aber die Tatsache zu sprechen, daß wir speziell bei den Hypertonikern ein einheitliches Verhalten finden. Besonders deutlich kommt dies bei den Personen in den höheren Altersgruppen des Involutions- und Greisenalters zum Ausdruck, wo man bei hohen Blutdrucken durchaus nicht selten die normalen niedrigen Werte dieser Altersgruppe findet. Das hat darauf hingewiesen, daß vielleicht Prozesse, die den Stoffwechsel steigern oder senken, als übergeordnetes Prinzip für alle die Fälle in Frage kommen, bei denen eine Steigerung oder Senkung der Lichempfindlichkeit bemerkt worden ist.

Unter diesem Gesichtspunkte würden sich die verschiedenen Beobachtungen leicht zusammenfassen lassen. Denn Glatzel hat eine Grundumsatzsteigerung für eine gewisse Form der essentiellen Hypertonie gefunden, während Jahn kürzlich zeigen konnte, daß die konstitutionelle Asthenie, bei der er mit Martini und Pierach eine Blutdruckerniedrigung als führendes Symptom ansieht, auch mit Erniedrigung des Grundumsatzes einhergeht. Glatzel weist auf die thyreotoxischen Züge seiner Patienten hin, während Jahn die beobachteten Erscheinungen in Beziehung zu Störungen des Säure-Basenhaushaltes setzt, die aber wohl auch ihrerseits nur Ausdruck von Störungen des geordneten Ablaufes der Funktion von innersekretorischen Drüsen bedeuten. Ob die Schilddrüse das übergeordnete Prinzip darstellt, können wir zur Zeit mit Sicherheit noch nicht beurteilen. Vieles spricht dafür, unter anderem auch die Steigerung der Lichtempfindlichkeit in der Schwangerschaft. Auf Wechselbeziehungen zwischen der Schilddrüse und den Geschlechtsdrüsen, speziell dem Ovarium, sei hier hingewiesen. Schwellung der Schilddrüse in der Gravidität beobachtete Spitz z. B. bei 75 % der Fälle. Auch der Anstieg der Lichtempfindlichkeit in der Pubertät, der besonders beim weiblichen Geschlecht (Pubertätskropf junger Mädchen) gut beobachtet werden konnte, sowie das Abrücken der Lichtempfindlichkeit im postklimakterischen Alter würden sich auf diesem Wege zwangslos erklären.

Hiermit ist eine Möglichkeit der Erklärung für die Erhöhung bezw. Erniedrigung der Empfindlichkeit aufgezeigt worden. Eine andere scheint in infektiösen Zuständen begrün-

det zu sein. Jedenfalls scheinen die Befunde bei Lues I und Gonorrhoe auf eine Steigerung der Lichtempfindlichkeit durch Infekte hinzuweisen.

Bei der Beurteilung der Lichtempfindlichkeitssteigerung der Patienten mit Lues I könnte eingewandt werden, daß es sich hier um eine Steigerung infolge der Salvarsanbehandlung handle. Juon glaubt eine solche bei einem Patienten mit Salvarsandermatitis nachgewiesen zu sehen. Da es sich aber um einen Patienten handelte, der gegen das Salvarsan überempfindlich war, so scheint dieser Fall nicht beweiskräftig zu sein. Die Erfahrungen haben gezeigt, daß allergische Personen auch auf den Strahlenreiz, wenn auch nicht regelmäßig, so doch in vielen Fällen mit Ueberempfindlichkeit reagieren. Da eine vermehrte Reaktion auf Licht bei dem Patienten auch 9 Monate nach Absetzen des Salvarsans bestehen blieb, so ist dieser Fall nicht als Beweis für die sensibilisierende Wirkung des Salvarsans anzuerkennen. Eine solche ist von vornherein für ultraviolette Strahlen schon deshalb nicht wahrscheinlich, da ja bei As-Intoxikationen zunächst Hyperkeratosen in Erscheinung treten. Entsprechend der Ansicht von Miescher über den Strahlenschutz, wäre infolgedessen eher mit Abschwächung der Wirkung ultravioletter Strahlen nach Salvarsanbehandlung zu rechnen. In der Tat konnte derartiges von Rothmann kürzlich an sensibilisierten Tieren nachgewiesen werden. Für Röntgenstrahlen ist eine Wirkungssteigerung nach Salvarsanbehandlung als Folge des Gehaltes an hochatomigen As durchaus wahrscheinlich. Zum Schluß dieses Abschnittessoll noch erwähnt werden, daß die Versuche der Feststellung galten, ob sich eine Beziehung zwischen Lichtempfindlichkeit und Infektionsbereitschaft ermitteln ließe, derart, daß die lichtempfindlichen gesunden Individuen eine Neigung zu gehäuftem Auftreten von Anginen oder grippalen Infekten erkennen ließen. Es wurde in diesem Sinne anamnestisch geforscht. Das Material bot aber keinen eindeutigen Befund.

Weiter wurde der Einfluß der Rasse an 84 Juden studiert. Ein Unterschied gegenüber den Nichtjuden konnte nicht beobachtet werden. — Außerdem konnten noch einige Befunde an Japanern erhoben werden. —

Ebenso interessant ist auch, daß sofort nach der Bestrahlung eine Hypalgesie der bestrahlten Haut nachzuweisen ist, welche durch Verlängerung der Latenzzeiten der Schmerzempfindung nach Anwendung genau temperierter Wärmereize, zum Ausdruck kommt. Diese Hypalgesie ist aber nur kurz und dann tritt vor der Erythembildung Hyperalgesie auf. Die primäre Herabsetzung der Schmerzempfindlichkeit der Haut nach

Quarzlampenbestrahlung ist infolge ihrer sehr kurzen Dauer manchmal nur schwer oder gar nicht nachweisbar, sodann namentlich nach sehr intensiver Bestrahlung oder bei sehr empfindlichen Individuen sofort nach der Bestrahlung die Hyperalgesie aufzutreten scheint. Diese individuellen Unterschiede scheinen zur Dauer der Latenz des Erythems in Beziehung zu stehen.

Auffallenderweise sind es immer wieder nur diejenigen Reize, die gewisse Charakteristica mit der Lichtreaktion gemeinsam haben, gegen die eine erhöhte Toleranz nachweisbar ist. Diese Charakteristica sind: Latenzzeit der Reaktion Abstieg bis zu einem gewissen Höhepunkt, Begrenzung auf die Reizfläche und Abheilung mit Gewöhnung. Diese Reize haben eben als gemeinsame Grundlage den Angriffspunkt in der Epidermiszelle, während Reize, die am Gefäßsystem angreifen, wie z. B. Wärmestrahlen, die ohne Latenz reagieren, keine Gewöhnung zeigen, ein unbegrenzt ausstrahlendes Erythem hervorrufen, auch nicht auf lichtgewöhnte Haut wesentlich anders verlaufen.

3.) Ergebnisse am Auge:

Kurz sei noch eine Feststellung über die Wirkung kurzwelligen Lichtes auf die Augen erwähnt. Charakteristisch für diese Wirkung war die Latenz. Unmittelbar nach der Bestrahlung bestanden keine auffallenden Erscheinungen. Erst nach Ablauf einer längeren oder kürzeren Zeit meist 8—10 Stunden, wurde sie deutlich. Es machten sich an der Bindehaut eine Erweiterung der Blutgefäße, stärkere Absonderung von Tränenflüssigkeit und Eiter und Schädigungen des Epithels bemerkbar.

4.) Aetiologische Fragen:

Ueber die Einwirkung auf die Zelle und somit der Aetiologie des Lichterythems ist Ellinger mit Krogls und entgegen Thomas Lewis und Harris zu dem Ergebnis gekommen, daß der Vorgang der Erythembildung ein Komplexvorgang ist. Außer anderen Faktoren erscheint als besonders wichtig die Neubildung eines langsamer diffusiblen Stoffes mit histaminähnlicher Wirkung, aus dem Histidin der Haut, analog dem in vitro beobachteten Geschehen und dem Freiwerden des in den Hautzellen präformierten histaminähnlichen Körpers durch die bei der Bestrahlung auftretende Zellschädigung. Die Neubildung der H-Substanz soll in den allerobersten Hautschichten, vielleicht schon in der toten Hornschicht erfolgen. Dieser neugebildete Stoff braucht dann eine gewisse Zeit, um bis zu den Blutgefäßen zu gelangen und dort seine Wirkung zu entfalten. Diese Zeit erscheint als Latenzzeit.

Diese Vorstellung scheint sich zwanglos einigen Beobachtungen einzuordnen:

I. den histologischen Befunden von Keller, der eine Stunde nach der Bestrahlung keinerlei Veränderungen sah. Nach 4 Stunden eine Leukozytenanreicherung in den Gefäßen bei schon sichtbarer Hautrötung, ohne daß eine Zellschädigung erkennbar war, und erst nach 30 Stunden war eine Degeneration in der Stachelzellenschicht nachgewiesen. – Man braucht also zur Erklärung dieses Bildes keine Wirkung morphologsich noch intakter Zellen anzunehmen. Die leukozytenanziehende Wirkung kann nämlich in vitro schon durch außerordentlich kleine Histaminmengen gezeigt werden, wie sie gut aus dem Histidin der Haut entstehen könnten.

II. Den Rötungskurven von Schall und Alius. Diese Autoren verfolgten s. o. den Erythemverlauf und stellten ihn kurvenmäßig dar. Ihr Doppelgipfeltyp zeigt ein erstes Rötungsmaximum nach 4 Stunden, ein weiteres nach 24 Stunden. Das erste kann durch die Neubildung von H-Substanz aus Histidin, das zweite als Verstärkung durch die infolge Zellschädigung frei werdende H-Substanz angesehen werden.

III. Auch die Beobachtung von Hausser scheint dafür zu sprechen, daß ein Erythem mit h = 254 μμ schneller entsteht, aber weniger intensiv ist, als eines von h = 297 μμ.

Es wäre anzunehmen, daß letzteres mehr durch Zellschädigung wirkt, da h = 297 μμ ein größeres Eindringungsvermögen in die Haut hat. Es werden größere Mengen H-Substanz dadurch frei, aber nicht so schnell. Das kurzwellige Licht dagegen bleibt schon fast ganz in der histidinreichen Hornschicht stecken und kann also an H-Substanz nur soviel liefern, als seine Energie aus dem anwesenden Histidin zu bilden vermag. Es setzt aber relativ mehr Histidin um, wodurch das Erythem schneller sichtbar wird. Da aber der Zellfaktor geringer ist, (wegen des geringen Eindringungsvermögens), so bleibt die sonst übliche Verstärkung der Rötung durch diesen Prozeß aus. — Auch für das Röntgenerythem ist diese Bedeutung anzuwenden. S. dort.

Christen spricht in dieser Hinsicht von einem, im Stratum corneum entstehenden und dann in die Tiefe differenzierenden Toxin.

II. Röntgenstrahlen.

1. Rein experimentelle Versuche.

Um eine Uebersicht von den zahlreichen Versuchen zu erhalten, seien hier zuerst die Röntgenstrahlenwirkungen auf niedere Lebewesen und Pflanzensamen behandelt.

Zur Klärung der bereits von Friedl Weber, Guillemont und E. Schwarz angeschnittenen Frage, ob durch eine mehr oder weniger lange Ruheperiode der in lufttrockenem Zustande bestrahlten Samen eine Abschwächung oder Aufhebung des primären Röntgeneffektes erfolgt, wurden lufttrockene Samen von Vicia faba und Hordeum sativum verschieden stark bestrahlt. Die Aussaat erfolgte in verschiedenen Zeitabständen. Die Versuche zeitigten nach 1 monatiger nach 4 monatiger und auch nach 8 monatiger passiver Latenzzeit das gleiche Resultat, wie nach sofortiger Aussaat. Es konnte also Iven im Gegensatz zu den Schwarz'schen Ergebnissen die Resultate Webers und Guillemonts bestätigen, wonach selbst nach vielmonatiger Aufbewahrung kein Abklingen oder Ausheilen des Primäreffektes stattfindet. Die Effekte, gleich, ob sie sich als Beschleunigung oder als Schädigung äußern, treten ebenso wie bei der sofortigen Aussaat (nach der Bestrahlung) erst nach Ablauf einer bestimmten aktiven Latenzzeit auf.

Auch die Frage, ob Eingriffe, während der Latenzzeit bei Erbsenkeimlingen vorgenommen, den biologischen Effekt beeinflussen, wurde geprüft. Zuerst machte Petry excessiv-stoffwechselhemmende Versuche. Dabei zeigte sich, daß das Ausmaß der durch eine bestimmte Bestrahlung verursachten Wachstumshemmung unbeeinflußt blieb. Auch erhebliche Temperaturdifferenzen (9° - 37°) ergaben dasselbe Resultat. Dagegen gelang es durch eine unmittelbar nach der Bestrahlung in Anwendung gebrachte extreme Einwirkung (Eintrocknung der Keimlinge und neuerliches Auskeimenlassen nach mehreren Tagen), in wiederholten Versuchen eine Erhöhung des Bestrahlungseffektes hervorzurufen: Anscheinend setzt die Bestrahlung die Resistenz des Gewebes gegen die Schädlichkeit herab, ein Ergebnis, das doch eine gewisse prinzipielle Bedeutung hat. Dann wurden bestrahlte Weizenkeimlinge 24 Stunden in sauerstoffreie Atmosphäre gebracht. Die gewöhnliche Latenzzeit von 24—36 Stunden bei einer Dosis von 25 H wurde so, wie der Versuch ergab, um 24 Stunden vergrößert. Daraus folgt also, daß das Manifestwerden der latenten Röntgenschädigung an das Vorausgehen einer 24—36 stündigen Periode ausgiebiger Sauerstoffatmung gebunden ist und innerhalb

sauerstoffreier Atmosphäre nicht erfolgen kann. — Der unmittelbare Effekt der Bestrahlung besteht demnach darin, daß das Gewebe gegen Sauerstoffzutritt empfindlich gemacht wird und die Latenzzeit entspricht jener Zeitdauer, deren die Einwirkung der Sauerstoffatmung bedarf, um das durch die Bestrahlung für sie empfindlich gemachte Gewebe hinreichend zu schädigen. Ein ätiologischer Zusammenhang könnte dabei in der Form bestehen, als einmal ohne die Atmungsvorgänge regulierende Substanz zerstört worden ist oder der Sauerstoff tritt mit den durch die Bestrahlung veränderten Gewebsbestandteile in Reaktion und bewirkt so während der Latenz das Manifestwerden der vorher latenten Röntgenschädigung.

Dem Einwand, daß es sich während der Latenzzeit nicht recht um Zellenvermehrung, sondern nur um Streckung handelt, setzt Bolaffio entgegen:

Erstens ist die Latenz nur vollkommen bei geringen Bruchteilen der Volldosis, bei größeren Dosen dagegen das Wachstum schon bald nach der Bestrahlung herabgesetzt und zwar umso früher und stärker, je größer die verabreichte Dosis ist; zweitens braucht sich die Wirkung gar nicht in einer Hemmung des Längenwachstums zu äußern, sondern nur in einem schwächeren Auftreten oder verschiedener Disposition der Seitenwurzeln. Drittens kann leicht durch den Versuch gezeigt werden, daß nicht die ganze Sprosse wächst, wie bei der Streckung der Fall wäre, sondern nur der distalste Teil und die Hemmung durch Strahlenwirkung betrifft eben dieses Wachstum.

Dann bestrahlte Bolaffio etwa 100 Keimlinge von Vicia faba mit verschiedenen Dosen, pflanzte davon einen Teil sofort ein, die anderen brachte er für eine gewisse Zeit in einen Eisschrank. Vom Eisschrank aus wurden die Keimlinge wieder in verschiedenen Zeiten ausgepflanzt. Das Ergebnis war, daß die monatelange Ruhe im Eisschrank die Keimlinge wohl geschädigt hatte, soweit sie aber noch lebensfähig, ist gleich wachstumsfähig waren, blieb die durch die Röntgenstrahlen bedingte Schädigung ungeschmälert erhalten und äußerte sich erst nach der Wiederkehr der Lebensfähigkeit und zwar nur, nachdem eine bestimmte lange Lebenstätigkeit abgelaufen war. Dies zeigt eine Uebereinstimmung mit Petry.

Während nun Petry eine Oxydationszunahme durch Röntgenstrahlen annimmt, fanden Gottschalk und Nonnenbruch bei Froschmuskelzellen eine Abnahme der Oxydation, Wels keinen Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Sauerstoffaufnahme durch Froschmuskelzellen, rote Blutzellen, Hefezellen und Bakterien. Ellinger und Landsberger

fanden wohl einen Einfluß (Steigerung durch geringe, Hemmung durch stärkere Dosen) aber nur in Gegenwart von gewissen Schwermetallen und Katalysatoren. Zu der Petry.schen Annahme gibt Bolaffio noch zu bedenken, daß das Einbringen in sauerstoff-freie Atmosphäre nicht nur die Sauerstoffatmung, sondern auch jedes Wachstum, also sämtliche Stoffwechselprozesse, lahmlegte. Der Versuch Bolaffio's spricht auch gegen eine zu einseitige Deutung der sehr interessanten Befunde von Ellinger und Landsberger. Die Annahme einer Beteiligung, besonders aber einer Nach-u. Spätwirkung von Metallkatalysatoren beim bestrahlten, lebenden Organismus, die von vornherein bedenklich erscheint und durch die Einbringung von Schwermetallionen in Bohnenkeimlinge nicht gefördert wird, erscheint bei einer Wirkung der Bestrahlung, die monatelang anhält und erst nach einer Zeit erneuter Lebenstätigkeit auftritt, wohl ganz unhaltbar.

Nochmal sei erwähnt, daß die zwei Begriffe Hemmung und Latenz getrennt zu halten sind. Im ersten Fall bleibt die Wirkung aus, weil das Wachstum natürlicherweise (trockene Samen) oder künstlich (Sauerstoffabsperrung, Kälte) gehemmt ist; sie tritt mit dem Leben in Erscheinung. Im zweiten Falle tritt die Wirkung nach einem Intervall auf, währenddessen das Gewebe weiterwächst. Diese Fälle erfordern eine Einschränkung der Albert-Politzer'schen Regel vom Primäraffekt, d. h. von der raschen Zerstörung aller aktuellen Mitosen. Vielleicht kann die Latenz durch eine besonders geringe oder träge Einwirkung des extrazellulären Milieus erklärt werden. (Von Schubert, Roffo, Jolly, Ferroux und Lacassage u. a. bearbeitet). Holthusen sieht mit Recht, daß ein intakter Stoffwechsel für die Strahlenwirkung notwendig ist. Bolaffio hat dann noch die Frage aufgeworfen, ob die Latenzzeit bei den Bohnenkeimlingen durch die morphologischen Befunde vieler Autoren zu erklären ist. Jetzt sei diese Frage nicht behandelt, denn es folgt später noch eine Zusammenfassung aller morphologischen Ansichten. Bolaffio fand, daß eine primäre Tötung durch die Strahlen die Zellen der Wurzel-, sprossen zeigen, die zu den obersten Seitenwurzeln auswachsen sollen. Diese werden schon durch eine Dosis getötet, die das apikale Wachstum noch gar nicht beeinträchtigt.

Hier findet sich also der „Primäraffekt" von Alberti und Pollitzer.

Untersuchungen über Röntgenstrahlenwirkung auf Froscheier führten Schechtmann und Klupfel aus. Es wurden verschiedene Stadien sich entwickelnder Froscheier, im Lebensalter von 10 Minuten bis 2 Stunden nach der Befruchtung, mit den Dosen von 400 bis 72000 r bestrahlt. Obwohl die Do-

sis von 400 r schon beträchtlich die Lebensfunktion beeinflußt, und den Tod der Eier 24 Stunden nach der Bestrahlung hervorruft, kann weder die Dosis von 400 r, noch dieselbe von 72 000 r die Zellteilung „momentan" aufheben. Für die allgemeine Theorie der Röntgenstrahlenwirkung ist es wichtig, daß jede Röntgenstrahlendosis in Bezug auf ihre biologische Wirkung ihre obere Grenze hat, welche der maximalen biologischen Dosis entspricht. H. und M. Langendorf finden aber, daß es bei genügend hohen, kurzzeitig erteilten Dosen mit Röntgenstrahlen beginnt, die Entwicklung von Eizellen sofort zum Stillstand zu bringen und die Zellen unmittelbar abzutöten. Die unmittelbar tödliche Dosis betrug 600 000 r, während eine Dosis von 200 r ausreichte, ein Absterben der Eier nach 12 Stunden herbeizuführen. Es ist also somit bewiesen, daß es keine obere Grenze der Dosis für die biologische Wirksamkeit der Röntgenstrahlen gibt. Der Gegensatz der beiden Autoren läßt sich durch den Zeitfaktor vielleicht erklären. Schechtmann benötigte 3 Stunden, um auf 72 000 r zu kommen.

Bei der Filtrierung der Strahlen fand Miller, daß die ungefilterten Strahlen immer die geringste Wirkung haben. Nach Benutzung eines Filters von 10 mm Al klang die Wirkung doch früher ab, als die anderen, obwohl sie anfangs die stärkste war.

Viele Autoren verwendeten zu ihren Versuchen Eiweißlösungen und erhielten grundlegende Ergebnisse. Nakashima sah, daß nach einer Latenzzeit ein Anstieg zu einem ersten Maximum der sichtbaren Teilchenzahl erfolgte, darnach ein deutliches Absinken, verursacht durch Ausfallen der Teilchen. Darnach folgte ein steiler Anstieg zu einem zweiten Maximum. Denaturierte Eiweißmoleküle sind im Mikroskop nicht zu sehen, also glaubt Nakashima nach der Punktwärmehypothese, daß nach der Denaturierung durch Strahlung die allgemeine Wärmebewegungen Begegnungen der Körperchen herbeiführen, die zu deren Koagulation führen und daß sie nach einer hinreichenden Zahl von Begegnungen und Koagulationen die Schwelle des Sichtbaren überschreiten. Demnach muß im Versuch vom ersten Augenblick der Bestrahlung an mit einer gewissen Latenzzeit (welche für die Verlagerung der Teilchen bis zur Sichtbarkeit notwendig ist) das Auftreten gerade sichtbar werdender und in starker Brownscher Bewegung befindlicher Teilchen im Dunkelfeld erwartet werden. So ist von vornherein sicher, daß verschiedenartige Eiweiße, weil sie sich auch verschieden bewegten, verschiedene Latenzzeiten aufweisen müssen und vermutlich nicht gleichzeitig sichtbar werden können.

Daraus geht hervor, daß man erwarten muß, daß die Latenzzeiten zwischen Punktwärme (Bestrahlung) und Erscheinung umso größer ist, je geringer die absorbierte Dosis ist. Denn je weniger Teilchen in einer Lösung denaturiert sind, desto seltener müssen die Bewegungen denaturierter koagulierbarer Teilchen sein. Dagegen sträubt sich Holthusen und er macht die Einstellung auf die Punktwärmehypothese verantwortlich für obige Ansicht. Nach ihm geht es auf keinen Fall, den zeitlichen Verlauf der Strahlenschädigung eines aus verschiedenen Komponenten mit verschiedener Koagulationstemperatur zusammengesetzten Eiweiß-Sols zur Wärmeschädigung mit verschiedener Temperatur in Beziehung zu setzen. Dessauer steht wieder auf der Seite Nakashima's, der die Ueberlegung anstellte, daß nach der Maxwell'schen Verteilung bei verschiedenen Temperaturen eine verschiedene Zahl von Eiweißmolekülen hinreichend große kinetische Energie bekommt um denaturiert zu werden.

Rajewsky sieht nun die Wirkung der kurzwelligen Strahlen z. B. Röntgenstrahlen, in ihrem weitaus überwiegenden Teil in der Wirkung der durch die Strahlung ausgelösten Elektronen. Mit Veränderung der Wellenlänge können in diesem Falle nur quantitative, kontinuierliche Veränderungen der Strahlenwirkung auftreten (vgl. Dessauer, Holthusen), da mit der Wellenlänge der Strahlung sich die Elektronengeschwindigkeiten ändern. Die qualitative Strahlenwirkung ist unmittelbar durch die absorbierte Strahlenenergie bedingt, jedoch aber an das Vorhandensein des auf die gegebene Wellenlänge resonierenden Moleküls gebunden. Ein Versuch mit Röntgenstrahlen sei hier noch erwähnt, um die Schlußfolgerung Rajewsky's verfolgen zu können. Bestrahlt man eine 0,01 %ige Pseudoglobinlösung bei 20^0, so tritt eine Latenzzeit von 50' ein. Eine Bestrahlung bei 60^0 zeigt keine Latenzzeit, aber ein höheres Maximum und eine solche bei 20^0 mit nachträglicher Erhitzung auf 60^0 zeigt auch keine Latenzzeit, jedoch ein niedrigeres Maximum. Dies zeigt, daß die Latenzzeiten in der untersuchten Eiweißlösung in der Tat durch thermischen Zustand bedingt ist. Weiter folgt, daß die Elektronenenergie bei höherer Temperatur stärker ausgenützt wird und die Zahl der denaturierten Eiweißmoleküle größer wird. Die Steigerung der maximalen Teilchenzahl durch nachträgliche Erwärmung der Lösung ist ebenso zu deuten, wenn man annimmt, daß die kleinen Beträge der Elektronenenergie, die zur vollständigen Denaturierung der Eiweißmoleküle noch nicht ausreichten, trotzdem von irgend einem Bestandteil des Moleküls aufgenommen werden. Sie versetzen das Molekül in einen Zustand der Prädissoziation, bei dem die innere Bindung

des Moleküls soweit gelockert ist, daß die nachträgliche Erwärmung zur Zerstörung des Moleküls führt. Eine Gegenüberstellung der Wirkung der ultravioletten Strahlen ergibt, daß man es bei Röntgenstrahlen mit der unspezifischen Wirkung schneller durch die Strahlen ausgelöster Elektronen zu tun hat. Dagegen ist im Gebiete des Ultravioletts die Wirkung selektiv und der die Wirkung auslösende Faktor mit großer Wahrscheinlichkeit das Strahlenquantum selbst. Zu ähnlichem Ergebnis kamen auch Dognon, Havkins und Clark. Schreiber sieht den Schluß als falsch an, der von der Temperaturabhängigkeit auf die Art der Reaktion nach Bestrahlung mit kurzwelligen Strahlen gemacht wird, denn in der Latenz laufen unkontrollierbare Zwischenprozesse ab.

Dessauer, Gantner und Schwerin fanden auch übereinstimmend mit Rajewsky und Nakashima, daß mit steigender Belichtung (Dosis) die Latenzzeit abnimmt, die Amplituden größer wurden und die Abstände der Amplituden sich verringern. Die zeitliche Ausdehnung der Dosis ergab ein größeres Maximum, aber die Latenzzeit blieb ungefähr dieselbe. Laser stellt ein bestimmtes Verhältnis der Sensibilität und Latenz zur Proliferationsgeschwindigkeit fest.

Cholesterinlösungen mit Röntgenstrahlen bestrahlt ergaben nach Löw-Beer eine Abhängigkeit vom verwendeten Lösungsmittel. In Chloroform gelöst in einer Konzentration von 0,01—0,02 % war die Latenzzeit bedeutend länger als bei Verwendung von Tetrachlorkohlenstoff als Lösungsmittel. Eine Abhängigkeit von der applizierten Strahlenmenge war deutlich zu erkennen.

Lebendes Eiweiß benützte Schubert in Form von Herzgewebe eines 9—12 Tage alten Hühnerembryos. Nach der Bestrahlung explantierte Schubert das Gewebe in frisches Medium und es ließen sich zwei Stunden nachher die ersten Wachstumshemmungen feststellen, welche sich auch durch Waschen der Gewebestücke in Ringerlösung nur sehr wenig reduzieren ließen. Bei längerem Verweilen der Embryonen im Ei wird die Schädigung größer. Es ist also naheliegend, daß geschädigte Stoffe auf dem Wege der Gewebssäfte transportiert werden. In dieser Richtung erfolgten die weiteren Untersuchungen. Ein in vitro bestrahlter Embryonal-Extrakt läßt das Wachstum von Kulturen unverändert. In vivo bestrahlt ergab sich nach 4 Stunden eine schwache Hemmung, nach 24 Stunden ein völliges Erlöschen des Kulturwachstums. In vivo erfrorener Embryonalextrakt als Nährmedium beeinflußt, 4 Stunden nach der Erfrierung bereitet, das Kulturwachstum nicht, 24 Stunden nach der Erfrierung bereitet, schwächt er

das Wachstum stark ab. Je stärker bei dieser Versuchsanordnung die Erfrierung (Haematolyse) im Embryonalextrakt ist, umso ausgeprägter ist die Wachstumshemmung der Kulturen.

2. Beobachtung bei Hautbestrahlung:

In zahlreichen und ausgiebigen Versuchen wurde die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Haut untersucht. Die Bedeutung mag vielleicht auch der Umstand kennzeichnen, daß man in früheren Zeiten eine Dosierung der Röntgenstrahlen in Form einer Hauteinheitsdosis (HED) vornahm. Als solche galt eine Dosis, die nach 4—6 Wochen ein kräftiges Erythem hervorruft; andere Autoren erweiterten die Zeit von 1—7 Wochen. Die Wiedersprüche, die sich in der HED verschiedener Untersucher herausstellten, waren einesteils begründet in der verschiedenen individuellen Reaktion auf Bestrahlung und andernteils auch in der Tatsache, daß das Verhältnis von Latenzzeiten und Dosengröße durchaus nicht so gesetzmäßig ist, als man das immer annahm. In der Folgezeit wurde die Frage der Hautreaktionen auf Röntgenstrahlen ganz systematisch in Angriff genommen mit stereotypen Bestrahlungsenergien und einheitlichem Menschenmaterial.

Dabei stellte Miescher fest, daß die Hautreaktion nach einer Latenzzeit in Form dreier Wellen abläuft, deren einzelner durchschnittlicher Gipfelpunkt für die erste Welle am 2. Tag, für die zweite am 15. Tag und für die dritte Welle am 38. Tag war. Aus den Versuchen kann man weiterhin den Schluß ziehen, daß innerhalb der angemeldeten Dosen für die Latenzzeiten der einzelnen Wellen keine erkennbaren Beziehungen zur Dosengröße bestehen, obwohl dieselbe innerhalb sehr weiter Grenzen schwankt (Verhältnis der Dosengrenzwerte 1 : 8). Miescher findet später nur innerhalb weiter Grenzen einen Zusammenhang der Dosengröße mit Intensität und Ablauf der Erscheinungen. Im Einzelnen bestehen aber große individuelle Unterschiede. Die Latenzzeit kann auch bei intensiven Reaktionen mehrere Wochen bis zwei Monate und vielleicht mehr betragen. Die Werte für Latenzzeiten der einzelnen Fälle sind vielmehr durch die ganze Reihe hindurch dieselben. Was sich mit wachsender Dosis ändert, ist bloß der Intensitätsgrad des Reaktionsbildes, die Wellengröße; das Verschmelzen der einzelnen Wellen trat immer mehr hervor und zwar in dem Sinne, daß sich der Rückgang der Rötung jeder vorausgehenden Welle immer mehr vergrößert. Die Verkürzung der Latenzzeit bei wachsender Dosis ist zum größten Teil nur eine scheinbare also, umsomehr, als die Welle bei intensiverer Reaktion sich verbreitet. Die Verkürzung ist dann immer nur unbedeutend und beträgt höchstens einige Tage. Die Abhängigkeit der Reaktionskurve von der Strahlenqualität wurde mit

0,5 mm Zn- und 2 mm Al-Filter geprüft. Die verschiedenen Kurventypen kehren dabei in ihren angedeuteten und ausgesprochenen Formen bei jeder Bestrahlung wieder und es findet sich derselbe Spielraum für die Schwankungen der einzelnen Latenzzeiten. Der Durchschnitt der Latenzzeiten für die 4 Strahlungen sei hier aufgeführt:

Strahlung:				
1. Welle:	2,5 Tage	2 Tage	3 Tage	1,5 Tage
2. Welle:	16 „	13 „	14 „	14 Tage
3. Welle:	39 „	36 „	38 „	39 Tage

Die Werte zeigen eine so weitgehende Uebereinstimmung, daß eine weitere Beweisführung überflüssig ist. Die verschiedenen Ansichten hierüber sind später noch zusammengefaßt erwähnt.

Die Schwankung der individuellen Empfindlichkeit erscheint nicht nur in der Reaktionsform (Reaktionstypus, Reaktionsrythmus), sondern auch in der Reaktionsgröße und ist allgemein relativ groß. Eine als Idiosynkrasie zu deutende Ueberempfindlichkeit ist nicht beobachtet worden. Auch eine Follikelschwellung läßt sich bei genügend großer Dosis nach einer bestimmten Latenzzeit feststellen. Sie tritt auf den (im Anschluß an das Früherythem) pigmentierten Partien meist zu Beginn der 3. Erythemwelle auf. Ueber die Pigmentierung findet Miescher in einer früheren Abhandlung eine weitgehende Anlehnung der Pigmentkurven an die Rötungskurven, indem sie jener nachfolgt und eine vollständige Anlehnung der Latenzzeiten an die Röntgenwelle. In einer späteren Untersuchung zeigt sich dann, daß oft einige Pigmentwellen wegfallen, besonders erste und zweite, andererseits war bei sehr schwer schwacher Reaktion die Pigmentkurve wieder vollständiger, enthielt mehr Wellen, ja sie war sogar allein entwickelt. Blick und Schale machten dieselben Beobachtungen. Rapp fand, selbst bei Dosen, die keine sichtbaren Entzündung erzeugten, z. B. nach Röntgenaufnahmen und Durchleuchtungen, eine Pigmentierung. Die Intensität ist sehr wechselnd, von hellbraun bis dunkelbraun; im Antrum ist sie meist am stärksten. Die Verteilung ist fleckenhaft. Der Vorgang selbst ist ein degenerativer aller Hautschichten und Hautadnexe.

Verwiesen sei auch auf die Tatsache, daß schwarzhaarige, also zur Pigmentbildung neigende Frauen, bei Bestrahlung eine bessere Prognose geben als rotblonde Frauen, selbst bei gleichen klinischen Symptomen und Verhältnissen. Es scheint somit, als ob die Fähigkeit, Pigmente zu bilden ,oder die Fähigkeit vorhandene Pigmente durch Röntgen- oder Radiumstrahlen zu vermehren für die Auswirkung der Bestrahlung, also den Bestrahlungserfolg, eine sehr wesentliche Rolle

spielt. Dabei ist noch zu bemerken, daß Radium- und Röntgenstrahlen nicht allein auf der Körperoberfläche, sondern auch in den tiefgelegenen, von den Strahlen getroffenen Schichten des Körpers zustande kommt, wie die Untersuchgen von Krause und Ziegler zeigen. Z. B. bei Bestrahlung von Milz mit 3/4 HED kommt es neben einem vollständigen Verlust des lymphatischen Gewebes zu einer Veränderung der Pulpagefäße und stark extra- und intracellulärer Pigmentanhäufung.

Unter Berücksichtigung des Empfindlichkeitsverhältnisses von Kaninchen zu Menschen, ist 1 : 3, sind die beim Kaninchen gefundenen Ergebnisse auch hier zu verwenden. Ellinger errechnete dabei immer das arithmetische Mittel der Latenzzeiten unter Einbeziehung des jeweiligen mittleren Fehlers. Er findet, daß entsprechend seiner früheren Untersuchungen ein Unterschied im arithmetischen Mittelwert der Latenzzeiten für die Dosen von 150 und 700 weder im 2. noch im 3. Stadium besteht. Durch Verwendung von Tieren von verschiedenen Würfen konnte ein Einfluß des Lebensalters auf die Bestrahlungsreaktion nicht festgestellt werden. Es ergaben sich bei Berücksichtigung des 3fachen mittleren Fehlers auch Ueberschneidungen bei den Ergebnissen, die einfach gesehen eine Abhängigkeit hatten vermuten lassen. Der Einfluß der Jahreszeiten ist durch die Beschleunigung des Reaktionsablaufs im Juli gegenüber dem Oktober zu bemerken. Die beiden Monate griff Ellinger heraus. Eine deutliche Verkürzung der Latenzzeit aller Stadien findet sich besonders in der 2. Juli-Hälfte. Bei den Oktoberhälften ist ein solcher Unterschied nicht zu bemerken: es gleichen sich weiterhin die Werte der 1. Julihälfte mit den Gesamtwerten für Oktober. Bei Verwendung hoher Dosen (700—2000 r- erkennt man besonders wieder das Hineinspielen der Pigmentierung in das Stadium II, so daß nach Ellinger eine Einteilung der Reaktionsabläufe in „Erytheme" und „Pigmentierungen" nicht mehr gerechtfertigt erscheint. Dies prägt sich in der Einteilung nach Stadien aus. Stadium I ist bräunlich rote Verfärbung, Stadium II ein deutliches Erythem und Stadium III ist die Pigmentation mit den scharfen, bräunlichen Grenzlinien. Stadium I hängt in seiner Beurteilng sehr von der individellen Beobachtungen des Untersuchers ab und wird meist nicht herangezogen. So denn auch bei Bestrahlung mit mittelharten und harten Dosen. Ein Unterschied im Verlauf des Stadiums II bei harten und mittelharten Dosen besteht nicht, hingegen fällt im Stadium III eine Verlangsamung des Eintritts auf.

Auch bei der Erythemreaktion der menschlichen Haut ist die Aenderung nach verschieden starker Bestrahlung nochmals

zu besprechen. Regaud und Nogier verwendeten hohe X-Strahlen und filtrierten durch 3—4 mm starkes Aluminium. Die Haut vertrug dabei viel größere Dosen von stark filtrierten als von wenig oder überhaupt nicht filtrierten Strahlen. Die Veränderung der Haut, welche durch hohe Dosen stark filtrierter Strahlen hervorgerufen werden, zeigen eine besondere Form der Entwicklung. Rost sagt dazu, daß zwischen der Wirkung harter und weicher Strahlen sich im histologischen Bild kein Unterschied erkennen läßt. Der Grad der biologischen Wirkung hängt von der absorbierten Röntgenenergie ab und so schädigen geringe Mengen weicher Strahlen mehr. Werden heute Strahlen in genügender Menge absorbiert, so kann dieselbe biologische Wirkung eintreten. Eine aus klinischen Beobachtungen (Warnekros, Nogier und Regaud) gefolgerte, fast völlige Toleranz der Haut gegenüber auch den größten Dosen hochgefilterten Strahlen ist aus den histologischen Befunden nicht abzuleiten. Die gynäkologische Röntgentiefentherapie verfügt über ein großes Material und deshalb ist den Befunden von Borell und Rominger eine ausschlaggebende Bedeutung beizumessen. Sie besagen: ist die absorbierte Strahlenmenge groß, (weiche Strahlen), so ist die Latenzzeit kurz, der Beschwerdegrad groß, und die Dauer der Reaktion lang. Ist die absorbierte Strahlenmenge kleiner, so wird die Latenzzeit länger, der Beschwerdegrad geringer und die Dauer der Reaktion kürzer bis zu einem gewissen Grade. Ist die absorbierte Strahlenmenge noch kleiner, so wird zwar die Latenzzeit weiterhin länger, aber die Dauer der Reaktion nimmt wieder zu, während der Beschwerdegrad abnimmt. Dieses folgerte Rominger aus einer direkten absoluten Ueberdosierung. Bei indirekter absoluter Ueberdosierung trat selbst nach weiteren 22 Tagen ein Erythem auf, wenn nach der erfolgten Ueberdosierung innerhalb dreier Wochen eine neue Applikation bis zu 9 X vorgenommen wurde. Unter direkter relativer Ueberdosierung ist zu verstehen, wenn die Erythemdosis noch nicht erreicht ist und doch eine Wirkung auftritt. Die längste Latenzzeit betrug hier 17 Tage. Das Ergebnis bei der indirekten, relativen Ueberdosierung ist wieder dasselbe wie bei der indirekten absoluten Ueberdosierung.

Anschließend, um den Zusammenhang zu wahren, sei die pathologische Reaktion der Haut und die Wirkungen sensibilisierender Stoffe auf die Hautreaktion dargestellt. In der Regel ist der Moment der maximalen Radiosensibilität im Teilungsstadium zu erkennen, im Gegensatz dazu entspricht der Moment der minimalsten Radiosensibilität der Periode, während welcher die Zelle im Zustand verminderter, ver-

langsamten Lebens, ähnlich wie im Winterschlaf der Tiere, sich befindet oder kürzer in einer Periode latenter Existenz ist. Als solche Zellen sind jene Krebszellen aufzufassen, die bei einer Operation dem Messer der Chirurgen entgangen sind, da Monate und Jahre vergehen können, bevor sie zum Ausgangspunkt eines manifesten Rezidivs werden. Sie besitzen während dieser Zeit eine äußerst geringe Radiosensibilität und widerstehen Dosen, die gewöhnlich schädigen. Zum Vergleich kann man die Untersuchungen von Jüngling benützen. Es wurde der Samen der Vicia faba equina in drei verschiedenen Stadien bestrahlt, im trockenen Samenzustand, als gewässerte Samenkörner und während des Keimens. Ihre Radoisensibilität ist in diesen drei Zustandsformen sehr ungleich, die in Wasser geweichten Samen brauchen eine 6mal größere und die trockenen endlich eine 14—16mal größere Dosis, um nach dem Einpflanzen genau so wie die im Keimungsstadium bestrahlten Samen zu reagieren. Weiterhin kann man die im trockenen Zustand bestrahlten Körner lange Zeit, bis zu 2 Jahre, in diesem Zustand lassen und sie verhalten sich nach dem Einpflanzen genau, wie wenn die Bestrahlung mittels derselben Dosis jüngsten Datums ist. Die Latenzzeit kann man also hier in eine virtuelle Periode und eine echte unterscheiden. Die echte bleibt gleich, wenn im Verhältnis zur Radiosensibilität bestrahlt worden ist. Die virtuelle Periode tritt bereits auf, wenn die Bestrahlung gewässerter Samen erfolgt und ist bei trockenem Samen nach Willkür auszudehnen. Aehnliches Verhalten fand Herr Professor Perthes auch bei den animalischen Zellen. Ein dritter Unterschied, je nachdem, ob im Zustand intensiven Lebens oder latenter Existenz sich die Zelle befindet, wurde seinerzeit von Guillemont entdeckt und dann besonders von Jüngling bestätigt. Es betrifft die Art und Weise gegenüber der kumulativen Dosenwirkung. Wird rhoit man eine Bestrahlung täglich oder in längeren Intervallen mit Dosen, die für sich allein nicht die geringste sichtbare Wirkung hervorrufen, so tritt eine kumulative Wirkung ein, die zur Reaktion führt. Die Kumulation der Dosen geht aber niemals ohne Verlust vor sich. So bei gewöhnlichen Zellen, bei der Zelle in der Latenz fällt dieser Verlust bei der Kumulation weg, sie kumuliert, wie Symann es nennt, komplett. In der Praxis wirkt sich diese Erkenntnis in der postoperativen Röntgenbehandlung aus, indem man mit härteren Strahlen fraktioniert bestrahlt. Die im aktiven Leben befindlichen Epidermiszellen kumulieren mit Verlust, während die neoplastischen Zellen im Stadium latenten Lebens ohne Verlust kumulieren und somit eine Wirkung ohne Hautschädigung möglich ist.

Die Latenzzeit bei pathologischer Haut ist eingehend von Rominger untersucht worden. Bei pathologischer Hautbeschaffenheit wird die Erythemgrenze herabgesetzt, wenn man eine relative Ueberdosierung vornimmt, die Latenzzeit scheint verkürzt, der Grad, die Dauer und die Beschwerden sind relativ vermehrt. Die Ursache hiefür ist einmal durch Sensibilisierung oder anders durch Kumulation vielleicht zu erklären. Zur Sensibilisierung ist zu sagen, daß die Haut so empfindlich für X-Strahlen geworden sein kann, daß sogar die vorsichtiger Form applizierte zweite Dosis ein Erythem hervorruft (nimmt Rominger an), oder die zum zweitenmale andere Art und Weise der Dosierung war gerade die Ursache, daß die zweite Applikation nicht ohne Reaktion vertragen wurde. Aber auch Kumulierung kann man sich vorstellen, wenn selbst nach mittleren, herab bis zu 5½ X eine Schonungszeit von mehr als 12, 14, 19 ja 20 Tagen nötig erscheint. Nur wenn nach 3 Wochen nach Gabe einer Mittel-, Voll- oder Ueberdosis keine Reaktion erfolgt, so kann ohne Gefahr weiterbestrahlt werden. Als sympathische Reaktion und durch Strahlenaustrittswirkung ist zu erklären, daß bei verschieden starker Bestrahlung der Stellen die Reaktion bei derselben Latenzzeit eintritt, obwohl sie bei der schwächeren hätten erst später kommen sollen.

Eine Sensibilisierung der Haut tritt auch durch Substanzen innersecretorischer Organe ein. So kommt es zu einem beschleunigten Ablauf bei den Versuchen von Ellinger unter Einwirkung von Tonephin (blutdrucksteigernde Substanz des Hypophysenhinterlappens). Die Stadien II und III bei mittelharter und harter Bestrahlung treten rascher auf. Eine solche Beschleunigung ist auch bei Thyreotoxikose und in der Schwangerschaft gefunden worden. Die Hautreaktion nach Bestrahlung mit weichen Röntgenstrahlen sahen Rajewsky und Gabriel bei vasolabilen und sonst konstitutionell erkrankten Personen verfrüht auftreten. Allen diesen Fällen, die nach der Bestrahlung schwere Schädigungen davontrugen, ist bei den Versuchen von Petersen und Hellmann gemeinsam gewesen, daß bereits schon eine Alteration der Haut durch andere Ursachen, zum Beispiel Tbc, vorlag. Es bestand dabei schon keine Anpassungsfähigkeit mehr der Kapillaren an das jeweilige Blutbedürfnis der Haut. Aufbauend auf dieser Erkenntnis lehnt Miescher die Aufstellung einer Karzinom-, Sarkom- und Muskeldosis, in Prozenten der sogenannten Hauteinheitsdosis ab, da die HED nicht als Einheitsdosis betrachtet werden kann.

4.) Latenzzeit bei Tumorbestrahlung, am gravid. Uterus und am Auge:

Die Röntgentherapie fand bei Bestrahlung maligner Tumoren, daß die Latenzzeit eine bestimmte ist und die ververschiedenen Zellen auch eine verschiedene Latenzzeit haben. Bei Erhöhung der Intensität der Bestrahlung ist die Frühreaktion häufiger beobachtet worden. Deshalb verabreicht Hohlfelder die Hälfte der Bestrahlung in das Tumorgewebe hinein an einem Tage und appliziert Strahlen am folgenden oder 2. Tage, den Rest der Dosis durch verschiedene Eintrittspforten. Er tut dies in der Absicht den Tumor im Status der Congestion, also während des Stadiums der Sensibilität, zu bestrahlen. Verbesserte klinische Resultate waren aber dabei nicht zu erzielen.

Bei Bestrahlung eines graviden Uterus zeigt sich, daß zwischen der Einwirkung der Strahlen und dem Abortus eine Latenzzeit liegt. Der Foetus stirbt allmählich ab und kann je nach Zeit der Bestrahlung resorbiert oder abortiert werden. Selbst wenn ein lebendes Junges (bei Meerschweinchen) ausgestoßen wird, ist mit seinem baldigen Tod zu rechnen. Der Weg der Bestrahlung ging bei diesen Versuchen nicht über die Ovarien. Nachdem im Uterus während der Gravidität durch das starke Wachstum des Eies eine schnelle Zellteilung vor sich geht, müßte hier eine sensibilisierte Wirkung auf den Foetus zu bemerken sein.

Dem gegenüber wäre noch eine sehr lange Latenzzeit zu erwähnen, die bei Linsenveränderungen durch Röntgenstrahlung auftritt und beim Menschen gewöhnlich Jahre beträgt.

5.) Aetiologischer Zusammenhang.

Nach all diesen vielseitigen Versuchen ist es sehr leicht zu erklären, daß viele Autoren versuchen, Licht in das Geheimnis der Latenzzeit zu bringen und einen aetiologischen Zusammenhang herzustellen. Viele gaben der Unzulänglichkeit des unbewaffneten Auges die Schuld und glaubten mit dem Mikroskop das Phänomen der Latenz ergründen zu können.

Früher, als die histologisch nachweisbare Schädigung der Gewebe (Ricker), ließen sich Abänderungen an den Gefäßen beobachten und man glaubte an eine primäre Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Nervenapparat und die kontraktilen Elemente der Gefäßwand. Verwendet man aber beim Studium der Gewebswirkung die feineren physikalisch-chemischen Methoden, wie es Mendeleeff und Magath bei der Leber machten, so sieht man mindestens gleichzeitig mit den Störungen an den Gefäßen eine Aenderung an den Geweben. Die

Wirkung an der Leber, die ein verhältnismäßig wenig empfindsames Objekt ist, wurde auch von Hartoch und Israllski mit allen Verfahren untersucht und sind sie zu dem Ergebnis gekommen, daß es eine Latenzzeit im theoretischen Sinne nicht gibt, sondern daß sie eine Frage der angewandten Untersuchungsmethodik ist. Derselben Ansicht ist in Bezug auf Gefäße Sakussow. Nachdem Odermatt zu einem gegenteiligen Resultat gelangt, stellten Lazarew und Lazarewa neue Versuche an. Sie kamen dabei in Uebereinstimmung mit Odermatt und erklärten die sofortige Reaktion der Gefäße bei Sakussow als Wirkung der strahlenden Wärme der Antikathode. In der ersten Versuchsserie bestrahlten Lazarew und Lazarewa die nach Krawkow isolierten Kaninchenohren außerhalb des Organismus. Vor, während und nach der Bestrahlung wurde die Erregbarkeit des vasomotorischen Apparats pharmakodynamischen Untersuchungen unterworfen in der Form, als einmal mit Ringer-Lockelösung mit Zusatz von Adrenalin (1:100 000 bis 1:20 000 000) das andermal mit Zusatz von Koffeinum purum (1:1000 und und 1:2 000 000) durchströmt worden ist. Vor allem wurde die Tropfenzahl pro Minute der das Ohr durchfließenden Lockelösung beobachtet. In der anderen Versuchsserie wurden die Untersuchungsobjekte im Organismus belassen. An der Zunge und der Schwimmhaut des Frosches, an den Ohren von Kaninchen und weißen Mäusen, am Nagelwall des Menschenfingers wurden die Gefäße ebenfalls vor, während und nach der Bestrahlung mikroskopisch beobachtet. Das sich ergebende Resultat ist sehr eindeutig. Am isolierten Kaninchenohr sind während der Bestrahlung keine Aenderungen des Gefäßtonus und der Erregbarkeit des vasomotorischen Apparats wahrnehmbar. Bei längerer Bestrahlung (2—3 St.) isolierter Kaninchenohren ließ sich eine allmähliche Aenderung des Gefäßtonus und der Tropfenzahl pro Minute beobachten. Aehnliche Tonusschwankungen fanden aber auch am anderen Ohr desselben Kaninchens statt, das ebenfalls isoliert wurde und unbestrahlt blieb. Zur Frage der Röntgenstrahlenwirkungen auf die Gefäße isolierter Organe sollen noch spezielle Untersuchungen folgen. Auch an verschiedenen Objekten in lebenden Organismen waren während der Bestrahlung keine Aenderungen der Zirkulation und Gefäßbreite zu beobachten. Die Aenderung an den Kapillaren des Nagelwalls bei Menschen tritt bei den angewandten Dosen erst ziemlich lang nach der Bestrahlung auf. Da diese Aenderung ganz allmählich auftritt, so ist es schwierig, den Augenblick ihrer Entstehung genau zu bestimmen, jedenfalls wurden sie unter den verwandten Bestrahlungsbedingungen erst nach mehreren Stun-

den bemerkbar. Die Beobachtungen bestätigen nicht die Vermutung, der Nervenapparat der Gefäßwand sei der Angriffspunkt der primären Röntgenstrahlenwirkung. Die Abänderung der Erregbarkeit des vasomotorischen Apparats am Kaninchenohr ist später durch längere Zeit hin mittels pharmokologischer Untersuchung und mittels funktioneller und entzündlicher Reaktion auf thermische und andere Reize festgestellt worden. Die beiden Untersuchungsnoten ergaben ein vollkommen paralleles Ergebnis in der Hinsicht, daß die Aenderungen auf dem Kapillargebiet vollkommen dem Verlauf des (mit unbewaffneten Augen sichtbaren) Hauterythems entsprachen, d. h. in Wellenform abliefen. Unabhängig davon ob eine spastische Periode wahrnehmbar wurde, trat einige Stunden nach der Bestrahlung mit 80—90 % der HED als Regel eine Erweiterung der Kapillaren und eine Zunahme deren Permeabilität, eine Erweiterung des oberflächlichen und tiefen venösen Plexus der Haut, eine Erregbarkeitszunahme des vasodilatierenden Apparates und eine Erregbarkeitszunahme des vasokonstringierenden Apparates der größeren Gefäße (Arterien), endlich auch deren Erweiterung ein. Im Laufe der folgenden Tage klangen diese Erscheinungen ab, eine leichte Erweiterung der Kapillaren und deren Permeabilitätszunahme ausgenommen. Die 2. Erythemwelle — gegen den 13.—15. Tag und die 3. — gegen den 35.—40. Tag — waren von denselben Aenderungen an den Gefäßen begleitet, wie die erste Erythemwelle (das Früherythem). Dies dient nochmals als Beweis um obiges zu bekräftigen.

Für das Auftreten einer Latenzzeit spricht noch ein Versuch, der sich auf die Beobachtung des weißen Blutbildes und der Blutzufuhr erstreckt. Als außerordentlich feiner Indikator für das Einsetzen einer Röntgenstrahlenwirkung ist die Aenderung des weißen Blutbildes anzusehen. Bei Bestrahlung von isolierten Hautlappen wurden, nach ihrer Retransplantation auf das Tier, die gleichen schweren Intoxikationen beobachtet wie bei der Bestrahlung des ganzen Tieres. Der Nachweis für den Uebergang von Giftwirkungen von einem bestrahlten Partner auf den anderen wurde in einem Parabioseversuch ebenfalls gefunden. Die Allgemeinwirkung des isolierten Hautlappens blieb aber aus oder war wesentlich geringer, wenn eine Unterbrechung der Blutzufuhr zwischen dem bestrahlten Hautstück und dem unbestrahlten Körper durch Abklemmen der Hautlappenbrücke erfolgte. Die Abklemmung erfolgte nach der Bestrahlung und bei einer Dauer von 3—4 Stunden war zu erkennen, daß die Toxinbildung zwar während der Bestrahlung bereits einsetzte, aber erst nach der Bestrahlung ihren Höhepunkt erreichte um 4 Stunden nach der Bestrahlung

bereits wieder nachzulassen. Bei der Bildung der Bestrahlungstoxine ist also auch eine gewisse Latenzzeit vorhanden. Dies ist nicht zu vergleichen mit den klinischen und experimentellen Beobachtungen, daß jedes anämisierte Gewebe schlechter auf die Bestrahlung reagiert und dabei weniger Bestrahlungstoxine und Nekrohormone auftreten, der Unterschied liegt in der zeitlichen Unterbindung des Blutzustromes gegenüber der Bestrahlung.

Die Besprechung der weiteren ursächlichen Wirkungen der kurzwelligen Strahlen seien an den Schluß dieser Abhandlung gesetzt, denn es wird dabei immer wieder auf die drei Strahlenarten zurückgegriffen.

Zur Feststellung eines biologischen Normalmaßes bestrahlten Meyer und Ritter 40 Tiere mit 20 und 25 x. Die Tiere blieben am Leben, sie verlängerten nur die Haare auf dem Rücken. Von der Dosis 30 x ab aber erlagen sämtliche Tiere der Strahlenwirkung und zwar trat der Tod um so schneller ein, je größer die Dosis war. Die längste Latenzzeit, d. h. die Zeit bis zum Tode des Tieres betrug bei 30 x 24 Tage die kürzeste Latenzzeit lag bei der Dosis 65 x, wo schon nach 3—5 Tagen sämtliche Tiere starben. Der Tod erfolgte, wie die Sektion ergab, durch Zerstörung der blutbildenden Organe. Die Strahlenqualität war dabei BDS.

Die Feststellung, daß jede Röntgenstrahlendosis in Bezug auf ihre biologische Wirkung ihre obere Grenze hat, die der maximalen biologischen Dosis entspricht, ist bereits von Schechtmann und Langendorf (Seite 18) behandelt worden.

III. Radiumstrahlen.

Bei der therapeutischen Verwendung der vom Radium ausgehenden Strahlen fiel es bereits den ersten Untersuchern auf daß zwischen der Vornahme der Bestrahlung und dem Auftreten der ersten sichtbaren Veränderungen an den bestrahlten Zellen und Geweben meist ein längeres Zeitintervall lag; hiermit war die Latenzzeit zum erstenmal festgestellt. Die nachstehenden Untersuchungen über die Latenzzeit wurden teils mit Radium, teils mit Mesothorium und auch mit Thorium ausgeführt.

1.) Rein experimentelle Versuche:

Die Wirkung eines Mesothoriumpräparates von 200 mg auf junge Kaulquappen d. h. das zeitliche Einsetzen der biologischen Reaktion bezw. der Grad der Schädigung der Versuchstiere ist in den jeweiligen Entfernungslagen verschieden

und richtet sich nach dem durch Absorption und Dispersion bedingten Abfall der Strahlenmenge des Präparates'. Genaue Resultate, die nach Maßgabe der räumlichen Anordnung des Bestrahlungsgefäßes für verschiedene Räume in Wirkungszeit und Schädigungsgrad ein bestimmtes Verhältnis erkennen lassen mußten, ließen sich nicht erzielen. Eine Differenzierung der biologischen Wirkung von weichen und harten Strahlen des Mesothoriums ließ sich bei den verwendeten Filtern nicht feststellen. Filter des gleichen Materials in steigender Dicke haben nur insofern einen Einfluß auf die biologische Wirkung, als sie die Zeit, die vom Beginn der Bestrahlung bis zum Einsetzen der Wirkung bezw. bis zum endgültigen Absterben der Tiere verstreicht, beeinflussen Je dicker das Filter ist, umso größer ist die Latenzzeit und umso weiter wird die Entwicklung hinausgeschoben. Die Latenzzeit von $\frac{1}{2}$—2 Stunden bei filterloser Bestrahlung wird bis zu 15 Std. vergrößert.

Besonders geeignet zu Schlußfolgerungen hält Fischer die Versuche mit Warmblütlergewebezellen in vitro. Sie haben Vorteile in der Richtung, als die Zellen noch eine harmonische Zellgemeinschaft, die noch unter dem Gesetze der Regulation des Organismus steht, darstellen. Dann kann man noch mit verschiedenen Gewebszellen arbeiten, deren Wachstumsgeschwindigkeit man willkürlich bestimmen kann. Die unbestrahlte Kultur hat ein logarithmisches Wachstum. Dieses wird durch Bestrahlung mit Mesothorium gehemmt und der Eintritt bis zu dieser Schädigung der Bestrahlung ist die Latenzzeit. Diese Latenzzeit ist eine reelle und nicht durch die benutzte Meßmethode vorgetäuscht, denn Gewebszellen wachsen von frisch umgepflanzten, nicht bestrahlten Kulturen und solchen, die unter dauernder Bestrahlung mit 40 mg Radium entsprechendem Mesothor eine Zeitlang (5 Stunden) gezüchtet werden, gleichzeitig aus. Die Latenzzeit läßt sich weiterhin nicht allein dadurch erklären, daß nur die sich in Teilung befindlichen Zellen die angegriffenen sind, denn die auftretende Wachstumshemmung ist weit größer, als man von der während der Bestrahlung vor sich gehenden Anzahl Zellteilungen erwarten kann. Bestrahlt man nämlich in der Kälte (0°C), d. h. in einem Zustand, in dem die Anzahl der Mitosen verringert ist, so ist die auftretende Hemmung eine größere. Eine Abhängigkeit, die die Latenzzeit mit dem Verbrauch von Reserven gewisser lebenswichtiger Substanzen gleichsetzt, ließ sich nicht finden, denn die Versuche, die darauf hinausgingen, die Dauer der Latenzzeit als Funktion der Konzentration von Embryonalgewebsextrakt im Medium zu untersuchen, d. h. als Funktion der Proliferationsgefäße, ergaben hierin keine Ge-

setzmäßigkeit. Die von Laser und Halberstädter gefundene Verlängerung der Latenzzeit bei abnehmender Proliferationsgeschwindigkeit kann hiernach nicht bestätigt werden. Unter einer gewissen Größe der Intensität und Zeit läßt sich die Latenzzeit kaum verlängern. Dies bedeutet sicher, daß die Wirkung der Strahlen bei geringer Intensität eine andere ist, als bei größerer. Größere Dosen sind noch mit Wirkung anderer Art, als auf Zellteilungsauslösungsapparat allein, kompliziert. Weiterhin sind Anhaltspunkte gefunden worden, die dafür sprechen, daß die Wachstumshemmung mit der progressiven Bildung schädlicher Stoffwechselprodukte zustandekommt. Bestrahlte Gewebezellen setzen Stoffe frei, die wachstumshemmende Eigenschaften besitzen. Die Wirkung dieser Stoffe auf intakte normale Gewebezellen läßt sich demonstrieren. Zu jener Kultur wurde der Extrakt eines bestrahten Embryonalbreies, zu einer anderen der Extrakt eines unbestrahlten Embryonalbreies zugesetzt und festgestellt, daß bei der ersten Kultur eine Wachstumshemmung auftrat. Wurde jedoch reiner Embrynalgewebesaft bestrahlt, so wirkte er im Gegenteil zu obigem wachstumsfördernd. Ueber eine gewisse kritische Embryonalextraktkonzentration hinaus ist es aber nicht mög ich, das Wachstum der betreffenden Zellen weiter in die Höhe zu bringen, selbst mit Zugabe von erheblich mehr Embryonalextrakt, es folgt eher eine Abnahme des Zellwachstums. Diese kritische Konzentration ist für mehrere Gewebszellentypen charakteristisch. Fischer folgert nun einmal aus der erhöhten Wirkung des bestrahlten Embryonalsaftes und andermal aus der Aenderung der Reaktion eines bestrahlten Gewebes gegen die Konzentration von wachstumsakzelerierenden Faktoren im Embryonalextrakt, daß der Angriffspunkt der Strahlen in dem Apparat liege, worauf die betreffenden Katalysatoren im Embryonalextrakt einwirken.

Von der Latenzzeit ist nun zu sagen, daß sie mit konstanten Strahlungsdosen konstant bleibt und unabhängig von der Proliferationsgröße der Gewebszelle ist. Die Dauer ist aber abhängig von der Bestrahlungsintensität in der Form, als sie mit Zunahme der Intensität kürzer wird. Die Zeitdauer bis Zellen normalerweise von dem Gewebefragment auswachsen, betrug ca. 3 Stunden. 120 mg x h waren nicht imstande, das Zellwachstum unter den experimentellen Bedingungen zu unterdrücken, erst nach einer Latenzzeit von 10 Stunden. Bei Dosen von 1.4 mg x h bis 200 mg x h variiert die Latenzzeit von 37 Stunden bis 5 Stunden. Die Latenzzeit läßt sich hier in mäßigen Dosen innerhalb ziemlich engen Grenzen verändern. Nach Verletzung der bestrahlten Zellen wird die Dauer der Latenzzeit abgekürzt und die Wachstumshemmung gegen

über einer nicht verletzten Kultur größer, hieraus folgt weiter, daß alle Ansprüche, die an die Regeneration gestellt werden, bei bestrahltem Gewebe in einer viel größeren Wirkung der Bestrahlung resultieren. Bei subnormale Temperaturen verlaufen die Vorgänge, die nach einer Bestrahlung zur Wachstumshemmung führen, langsamer. Die Widerstandskraft der bestrahlten Zellen ist sowohl bei schneller, als auch bei langsamer Proliferation als herabgesetzt gefunden worden. Die Wirkung der Strahlung auf ruhende Zellen jedoch bleibt latent und manifestiert sich erst im Moment, wo die Zellen bei einer eventuellen späteren Gelegenheit zur Proliferation gezwungen werden. Der Angriffspunkt der Strahlen (s. fr.) ist vermutlich derselbe, gleichviel ob sich die Zellen teilen oder nicht, nämlich der Apparat, auf den auch die Poliferationskatalysatoren einwirken.

Später fand Fischer mit Andersen bei einer besonders starken Bestrahlung mit 3 x 10—4 mg Thorium X und 6 x 10—4 mg Thorium X auf die Dauer von 55 Stunden eine ausgeprägte Latenzzeit von 12—20 Stunden. Die Hemmung ist oft durch planimetrische Messungen dabei festgestellt worden. Eine stimulierende Wirkung selbst bei schwächster Bestrahlung ist nie wahrnehmbar gewesen.

Anschließend hieran und vor den wichtigen Ergebnissen der Radiumstrahlung der Haut ist noch die Wirkung von Radium und Mesothorium auf die roten Blutkörperchen und auf die Blutgefäße zu besprechen. Bei Bestrahlung roter Blutkörperschen tritt auch bei Radium eine Haemolyse ein. Die Latenzzeit ist bis zum Eintritt der Haemolyse ist aber länger als die in Abschnitt I auftretende Latenzzeit. Die Art des Vorganges ist ebenfalls wie dort eine mononukleäre Reaktion.

Die Reaktion der Gefäße eines Kaninchenohres nach Mesothoriumbestrahlung will Ricker durch eine primäre Wirkung auf das Strombahnnervensystem erklären und durch Versuche beweisen. Dabei wandte Ricker eine Bestrahlung von vielen Stunden an und konstatierte die Abänderung der Gefäße in keinem Fall eher als 13 Stunden nach dem Moment, an dem das Mesothoriumröhrchen am Kaninchenohr befestigt worden war. Lazarew sieht aber diese Ergebnisse deshalb nicht als beweisend an, als eine Ueberschneidung der Wirkungen, die noch während der Bestrahlung auftreten, bei der späten Ablesung mit den von diesem Moment ab gerechneten Aenderungen in den Gefäßen eintritt. Die Arbeiten von Odermatt und Sakussow in Abschnitt II bedeuten hierzu eine Ergänzung. Anders wieder sieht Sticker die Wirkung dieser Strahlen auf die Gefäße an. Er verlegt den Angriffspunkt in das Endothel der Gefäße, das sowohl in

funktioneller, als auch in morphologischer Beziehung einen gewissen embryonalen Charakter hat und glaubt so die bei Tiefenbestrahlung ohne jede nennenswerte Primärschädigung der Haut auftretenden Spätulcera zu erklären. Als Latenzzeit fand Sticker eine Zeit von 1—3 Wochen. Bei schlecht ernährter Haut wie ptotische mit Striis gravidarum behaftete Bauchdecken war die Empfindlichkeit größer.

2. Ergebnisse der Hautbestrahlung:

Sehr ausgedehnte Beobachtungen liegen von Flemming vor, die sich auf eine Zeitdauer von 3 Jahren ausstrecken. Bei stellenweiser Bestrahlung des Armes traten jeweils hintereinander eine kaum sichtbare, eine umschriebene und eine diffuse Rötung auf, an deren Stelle nach Blasenbildung ein Geschwür entstand. Schorfbildung und Narbe des Ulcus wurden dann noch bis 1½ und 3 Jahren verfolgt, dabei fiel an den bestrahlten Stellen die Bildung von kleinsten Teleangiektasien auf. Bei Anwendung von 0,1 mm Al-Filter trat die Geschwürbildung nicht so oft auf, statt dessen erfolgte aber Abschuppung. Die Bestrahlung der Haut mit chronischem Ekzem zeigte jedoch wieder eine größere Reizbarkeit. Bei längerer Dauer der Bestrahlung wurde die Latenzzeit kürzer. Die Bestrahlung wurde mit 4,04 mg Radium, ausgebreitet auf eine Fläche von 1,1 x 1,3 cm ausgeführt und ergab bei einer Dauer von 10' bis 90' nach 24 Stunden eine entsprechend der Bestrahlungsdauer stärker ausgeprägte Rötung der Haut. Bis zur Bestrahlungsdauer von 30 Minuten schwand diese Rötung nach 3 Wochen allmählich wieder, bei längerer Dauer der Bestrahlung entstand nach 5 Wochen ein Geschwür, das langsam zur Heilung neigte. Bei Verwendung von 12 mg Mesothorium und 0.1 mm Al-Filter auf eine Fläche von 20 x 6 mm trat bei einer 5 Minuten langen Bestrahlung nach 8 Tagen eine Rötung auf, welche noch nach 6 Wochen sichtbar war. Bei einer Belichtungsdauer von 10' und 20' traten die Entzündungserscheinungen bereits nach 3 Stunden ein, führten aber nur zu Bläschenbildung und Schwellung und nie zu einem Geschwür. Nach 2½ Jahren waren die bestrahlten Stellen bei Hautreizung (Bad) noch zu erkennen. Die 12 mg Mesothorium haben eine 3fach stärkere γ-Strahlung als das zuerst verwandte Radium dafür wurde aber bei der Bestrahlung mit Mesothorium ein 0,1 mm starkes Al-Filter verwendet. Im Resultat unterschied sich hier aber das Mesothorium qualitativ in seiner Wirkung auf die Haut nicht von dem Radiumpräparat. Untersuchungen anderer Autoren ergaben nach Radiumbestrahlung das Auftreten eines typischen Primäraffektes nach 1—6 Stunden, dann eine mitosenfreie Zwischenzeit von 1—16 Tagen und einen Sekundäreffekt nach 6—17 Tagen.

— Eine ähnliche Wellenform fand auch Nakashima bei Versuchen mit Radium. — Hertwig nennt die auftretende akute Dermatitis nach 6—10 Tagen nicht Sekundäreffekt, sondern Spätschädigung.

Gudzent fand ein interessantes Verhalten der Pigmentzellen. Diese verteilen sich unter dem Einfluß der Radiumstrahlen nach kurzer Zeit in fein verästelte Fortsätze, sie legen sich der Cutis flach an, erscheinen in späteren Stadien mehr klumpig und bilden schließlich in Form größerer Ballen den hauptsächlichen Inhalt des geschrumpften Gallertgewebes.

Rapp fand auch bei den durch Radiumstrahlen hervorgerufenen Veränderungen der Haut eine Pigmentation, die sich ebenso verhielt bezüglich der Latenz wie die Hautveränderung selbst.

Ueber das Ergebnis von Bestrahlung bei leicht und schwer pigmentbildenden Menschen sei auf die entsprechenden Abschnitte bei Röntgenbestrahlung verwiesen, da hier dasselbe Ergebnis, relativ vorliegt.

Versuche, die über die Beeinflussung von Fermenten durch α, β, und γ-Strahlen radioaktiver Substanzen, von Gudset angestellt worden sind, führten zu dem Schlusse, daß eine Beeinflussung fermentativer Prozesse nicht nachgewiesen werden konnte.

IV. Zusammenfassung.

Die Abhängigkeit der Latenzzeit von den Strahlenarten ist festgelegt:

Einmal in der Beziehung zur Wellenlänge: Bei Bestrahlung angefangen mit ultravioletten Strahlen bis zu den Radiumstrahlen wird die auftretende Zwischenzeit, gerechnet vom Moment der Strahlenwirkung bis zum Auftreten der Reaktion, immer größer. Dann durch den Einfluß der Strahlenqualität: Harte, d. h. gefilterte Strahlen, haben eine längere Latenzzeit. Weiter durch die Dosis und Temperatur: Mit Steigen der Dosis und der Temperatur nimmt die Latenzzeit ab. Eine Veränderung der Latenzzeit ist aber durch das Klima bedingt. Im Sommer wird die Latenzzeit z. B. länger.

Demgegenüber steht noch eine Abhängigkeit der Latenzzeit von inneren Faktoren, also von der Art der Reaktin der bestrahlten Zelle, vom gesunden und vom kranken Individuum.

Die Radiosensibilität und damit die Latenzzeit der Zelle, ist bestimmt durch das Bergonié-Tribondeau'sche Gesetz, welches besagt, daß die Latenz um so kürzer ist, je größer die produktive Tätigkeit der Zelle ist, je länger ihr karyokinetischer Werdegang ist und je weniger ihre Morphologie und ihre

Funktion, außer der reproduktiven Tätigkeit definitiv bestimmt sind. So gibt es hoch-, über-, mittel- und unterempfindliche Zellen mit jeweils steigenden Latenzzeiten.

Latenzzeit und Konstitution stehen in nicht minderem Zusammenhang. Das eine Individuum reagiert schwach, das andere stark auf Bestrahlung. Bis zu einem gewissen Grade ist hierin inbegriffen das Maß der Beziehung der Latenzzeit zur Haut- und Haarfarbe, zu Geschlecht und Alter, obwohl bei gleichen Bedingungen selbst hier noch individuelle Unterschiede ausschlaggebend sind. Bei weißer, feuchter und rosiger Haut ist die Latenzzeit kürzer und das weibliche Geschlecht ist labiler in der Dauer der Latenz. Selbst am Körper ist eine lokal verschiedene Empfindlichkeit festzustellen in der Form, als die Sensibilität vom Sternum über Bauch, Rücken, Wangen, und Extremitäten abnimmt.

Das Auftreten der Pigmentation ist gleichfalls von einer Latenzzeit begleitet, die entsprechend der Bestrahlungsart, ob Ultraviolett-, Röntgen- oder Radiumbestrahlung, immer eine längere Zwischenzeit umfaßt.

Eine verschiedene Reaktion der Rassen war nicht festzustellen.

Ueberleitend von den allergischen Konstitutionen zu krankhaften Individuen findet sich bei Graviden, Thyreotoxikosen, also bei veränderter innersekretorischer Funktion, bei infektiösen und organischen Krankheiten eine erhöhte Bereitschaft auf kurzwellige Strahlen zu reagieren. Diese veränderte Reaktion läßt sich gleichstellen mit dem Begriff der Sensibilisation, denn parallel zu obigem ist durch Zufügung fluoreszierender und anderer sensibilisierender Stoffe zu den jeweiligen Bestrahlungsobjekten eine größere Empfindlichkeit auf kurzwelligen Strahlen zu erzielen.

V. Wirkungsmechanismus: (Aetiologische Betrachtungen).

In all den früheren Ausführungen mußte bereits wiederholt auf die morphologische Seite der Latenzzeit hingewiesen werden. Es waren verschiedentlich Uneinigkeiten darüber entstanden, ob es überhaupt eine Latenzzeit gibt, oder ob es wie Heinecke erst es nennt, nur ein klinischer Begriff ist, der mit fortschreitenden, verfeinerten Untersuchungsmöglichkeiten verschwindet. Diese Frage bestätigen aber die früheren Abschnitte, Christen und Heinecke am Schluß im positiven Sinne.

Bedeutende Feststellungen belichteten weniger das Wie als das Wo der Strahlenwirkung. Heineke wie Gudzent sehen den Angriffspunkt in den mehr empfindlichen Ge-

noceptoren der Zelle und weniger in den Nutriceptoren, wonach die Zelle zwar nicht mehr teilungsfähig ist, aber bis zu ihrem physiologischen Tode leben kann. Der Zellkern wird dabei pyknotisch, es kommt zu pathologischen Teilungen nach Hertwig, Regaud u. a. Die Mitosen während der Bestrahlung werden zerstört, wogegen die Neigung zur Mitosenbildung weiterbesteht. Damit wäre die mitosenfreie Zwischenzeit von Lacassagne, Alberti und Politzer begründet. Gudzent bemerkte noch dazu eine geringe Schädigung des Zellplasmas. Bei einer Gruppe höchstempfindlicher Zellen, Lymphozyten und Knochenmarkzellen, sowie Zellen des Lymphosarkoms erfolgte eine Zerstörung des Zellkerns in allen seinen Teilen, also eine Abtötung des Zellindividuums. Die Versuche Hertwig's in der parthenogenetischen Entwicklung der bestrahlten, mit normalen Samenfäden befruchteten Eizellen, die Halberstädter's an Trypanosomen, die die Infektionsfähigkeit verlieren, aber nicht die Beweglichkeit und die Versuche Wassermann's bestätigen diese Anschauung.

Dagegen wendet sich Perthes, der behauptet, daß die Teilungsfähigkeit weiterbesteht und wies auf Beobachtungen an Eiern des Pferdespulwurms, keimenden Pflanzen, an Operationswunden im bestrahlten Gebiete, die wieder normal heilen bis zum Auftreten des Bestrahlungseffektes, an Haaren und auf die sehr abgekürzte Latenzzeit bei ultravioletten Strahlen hin. Perthes sieht die Wirkung mehr in einer Art photodynamischer Reaktion der Zelle insofern, als durch die Strahlen eine chemische Umsetzung eingeleitet wird, die zur Bildung zellschädigender Stoffe führt, welche sich anhäufen. Die Veränderung der Stoffe ist dabei durch Oxydation bedingt.

Neben den degenerativen Veränderungen der Zellen finden sich auch entzündliche Vorgänge, besonders bei der Haut. Die Entzündungsvorgänge dürften zum Teil nur die Folge der Zelldegeneration sein, andererseits wäre noch eine Entzündung durch einen Angriff auf das Gefäßnervensystem möglich. Hierüber wurde ausführlich in den früheren Abschnitten berichtet. Auch an die Wirkung auf das morphologisch-jugendliche Endothel der Gefäße ist gedacht worden. — Gegen die reine funktionelle Reaktion der Gefäße nach Ricker (Reizung der Erweiterer und Stase des Blutes) sprechen allein schon die hochempfindlichen Lymphozyten. Ueber die sonstige funktionelle Wirkung der Bestrahlung ist noch weniger bekannt. Eine funktionelle Aenderung der Organe ist bereits auf Grund der durch die Bestrahlung geschädigten und toten Zellen anzunehmen, aber ohne histologisch nachweisbare Aenderung

ist eine Funktionsänderung nicht bekannt. Meist wird angenommen, daß die Strahlen imstande sind, die Funktion der Zellen, d. h. ihren Chemismus, den Stoffwechsel, die Secretion, die Fermentbildung u. s. w. zu ändern und daß diese Wirkung sowohl im Sinne einer Funktionshemmung wie einer Funktionssteigerung in Erscheinung tritt. Funktionshemmung ist z. B. die von Brügel und Miescher gefundene Herabsetzung der Salzsäureausscheidung nach Magenbestrahlung. Stoffwechseluntersuchungen nach Bestrahlung haben fast ausnahmsweise eine Vermehrung der Ausscheidung der Harnsäure, Purinbasen und der Phosphorsäure mit dem Urin ergaben. Diese vermehrte Ausscheidung kann durch den Zerfall der Leukozyten bedingt sein, tritt aber auch nach Trinkkuren mit radioaktivem Wasser, also nach Dosen, bei denen ein Zerfall kaum erwartet und auch nicht nachgewiesen werden kann, auf. Ueber einen Funktionsreiz auf endokrine Drüsen ist ebenfalls noch nichts richtiges bekannt.

Das bisher Gesagte erklärt aber immer noch nicht, welche Faktoren es bedingen, daß die lebende Zelle überhaupt durch Strahlen verändert wird. Ferner, wie es kommt, daß einzelne Zellen strahlenempfindlicher sind als andere und wenn die besondere Empfindlichkeit während der Zellteilung die Ursache dafür ist, wie es kommt, daß die Strahlen gerade die Zellteilung beeinflussen? Welche chemischen und physikalischen Ursachen liegen der Strahlenwirkung eigentlich zugrunde? Eine Antwort dafür wurde bereits versucht.

Der meistvertretenen Ansicht, daß die Strahlen elektrische Wirkungen auslösen, ionisieren, schließt sich Wilhelmy an und sagt, daß die Ultraviolett-Absorption an für bestimmte Wellenlängen geeignete Moleküle (Eiweiß) gebunden ist, dagegen erfolgt der Energieabbau der Elektronen bei resorbierten Röntgen- und Kathodenstrahlen ohne Rücksicht auf die getroffenen Moleküle. — Die bei dieser Dissoziation hinausgeschleuderten Elektronen geben die sekundäre Elektronenausstrahlung. Das Gefüge der Zellen und des Zellkern wird dabei durch die Elektronenbewegung zertrümmert. Dagegen ist aber einzuwenden, daß es Zellen mit äußerst langsamer Reaktion nach der Bestrahlung gibt, auch tritt eine erhöhte Wirkung bei Einverleibung von Stoffen mit hohem Atomgewicht klinisch nicht immer ein (Agyrie).

Die Schädlichkeit des Kerns während der Teilung ist vielleicht nicht Eigentümlichkeit der Strahlenwirkung, sondern liegt in der Empfindlichkeit dieses Stadiums gegen alle toxischen Einflüsse.

Dann dachte man an einen Angriff der Strahlen auf die kolloide Struktur der Eiweißkörper. Die Untersuchungen Hal-

berstädter's, Heineke's und Hertwig's haben jedoch eine bestimmte Wirkung auf Lecithin nicht gezeigt. Demgegenüber scheint eine Entstehung eines langsamen diffusiblen Stoffes mit histaminähnlicher Wirkung beim Hauterythem durch die Versuche Ellinger's u. a. nachgewiesen. Der in den Hautzellen präformierte Körper wird bei der durch die Bestrahlung auftretenden Zellschädigung frei und diffundiert von den obersten Hautschichten in die Tiefe. Die hiezu benötigte Zeit ist die Latenzzeit. Zwerg weist aber selbst bei der Bildung dieser Bestrahlungstoxine wieder eine Latenzzeit nach. Das Auftreten dieser Nekrohormone und Toxine läßt sich mit Dessauers Punktwärmetheorie und mittels der Quantentheorie erklären. Hierüber ist bereits im Abschnitt II (Rajewsky) geschrieben worden.

Die Wirkung der kurzwelligen Strahlen läßt sich weiterhin noch in einer Aenderung der äußeren Protoplasmaschicht, also der Zellmembran, erfassen und besteht in einer größeren Durchlässigkeit. (Packard). Die Untersuchungen von Hausmann, Holthusen und Dreyer und Hanssen wären dann in dieser Richtung hin erklärt.

Aus all dem Vorigen läßt sich zusammenfassend keine befriedigende Erklärung finden, vorläufig sieht es so aus, als ob die biologischen Reaktionen verschiedener Art und verschiedener Entstehung seien.

Es sei mir noch gestattet, Herrn Professor Dr. Eymer für die liebenswürdige Uebernahme des Referats, Herrn Professor Dr. Voltz für die freundliche Ueberlassung des Themas und für die Durchsicht der Arbeit ergebenst zu danken.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich Leis Georg am 2. November 1907 in München und von Herrn Engelbert Sepp an Kindesstatt angenommen.

Nach Beendigung der 8jährigen Volksschule trat ich 1922 in die Kaufmännische Lehre ein und war bis 1928 im Berufe tätig. Nebenbei besuchte ich Abendkurse zur Fortbildung und legte 1928 die Aufnahmeprüfung in die 7. Klasse und 1929 in die 9. Klasse der Rupprecht-Oberrealschule in München ab.

Mit dem Reifezeugnis 1930 begann ich im SS 1930 an der der Universität München das Studium der Medizin, bestand dortselbst im SS 1932 das Physikum und im Herbst 1935 das Staatsexamen.

Zur Zeit bin ich als Medizinalpraktikant im Städt. Krankenhaus l. d. J., II. Medizinische Klinik tätig.